

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zejula 100 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίμπη.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 254,5 mg μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4).

Το κέλυφος του κάθε σκληρού καψακίου περιέχει επίσης 0,0172 mg χρωστικού παράγοντα ταρτραζίνη (E 102).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Σκληρό καψάκιο περίπου 22 mm × 8 mm. Λευκό σώμα φέρον τη σήμανση «100 mg» εκτυπωμένη με μαύρο μελάνι και πορφυρού χρώματος καπάκι φέρον τη σήμανση «Niraparib» εκτυπωμένη με λευκό μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zejula ενδείκνυται:

- για χρήση ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό (σταδίου III και IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- για χρήση ως μονοθεραπεία για θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Zejula πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Δοσολογία

*Θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής για τον καρκίνο των ωοθηκών*

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 200 mg (δύο καψάκια των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, για ασθενείς με βάρος σώματος  $\geq 77$  kg και αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 150.000/\mu\text{L}$ , η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.

### Θεραπεία συντήρησης για υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών

Η δόση είναι τρία σκληρά καψάκια των 100 mg μία φορά ημερησίως, αντίστοιχα με συνολική ημερήσια δόση 300 mg.

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να παίρνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Η χορήγηση πριν από την κατάκλιση είναι μία πιθανή μέθοδος διαχείρισης της ναυτίας.

Συνιστάται όπως η θεραπεία συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή τοξικότητας.

### Παράλειψη της δόσης

Εάν παραλειφθεί μία δόση, οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν την επόμενη δόση την κανονική προγραμματισμένη ώρα.

### Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στους Πίνακες 1, 2 και 3.

Γενικά, συνιστάται όπως εν πρώτοις διακόπτεται η θεραπεία (αλλά όχι για διάστημα μεγαλύτερο των 28 συνεχόμενων ημερών) για να επιτραπεί στην ασθενή να ανανήψει από την ανεπιθύμητη ενέργεια και στη συνέχεια να επαναρχίσει στην ίδια δόση. Στην περίπτωση επανεμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας, συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας και κατόπιν επανέναρξη της θεραπείας στη χαμηλότερη δόση. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμμένουν πέρα από την 28ήμερη διακοπή της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Zejula. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι διαχειρίσιμες με αυτή τη στρατηγική διακοπής και μείωσης της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Zejula.

### Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

| Αρχικό επίπεδο δόσης     | 200 mg          | 300 mg                                             |
|--------------------------|-----------------|----------------------------------------------------|
| Πρώτη μείωση της δόσης   | 100 mg/ημέρα    | 200 mg/ημέρα (δύο καψάκια των 100 mg)              |
| Δεύτερη μείωση της δόσης | Διακοπή Zejula. | 100 mg/ημέρα <sup>a</sup> (ένα καψάκιο των 100 mg) |

<sup>a</sup> Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης κάτω από τα 100 mg/ημέρα, το Zejula θα πρέπει να διακόπτεται.

### Πίνακας 2: Τροποποίηση της δόσης για μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

|                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Μη αιματολογικές CTCAE ≥ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη θεραπεία όπου η προφύλαξη δεν θεωρείται εφικτή ή όπου η ανεπιθύμητη ενέργεια εμμένει παρά τη θεραπεία. | Πρώτη εκδήλωση: <ul style="list-style-type: none"><li>Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας.</li><li>Επανάναρξη του Zejula σε μειωμένο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li></ul>                  |
|                                                                                                                                                                                      | Δεύτερη εκδήλωση: <ul style="list-style-type: none"><li>Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας.</li><li>Επανάναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση ή διακοπή της θεραπείας σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li></ul> |
| CTCAE ≥ Βαθμού 3 ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετιζόμενη με τη θεραπεία διαρκείας πέραν των 28 ημερών ενώ στον ασθενή χορηγείται Zejula 100 mg/ημερησίως                                  | Η θεραπεία τερματίζεται.                                                                                                                                                                                                                                               |

**Πίνακας 3: Τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Κατά τη θεραπεία με Zejula έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα κατά την αρχική φάση της αγωγής. Επομένως, συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος (CBC) κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και η τροποποίηση της δόσης όπως αυτό χρειάζεται να γίνει. Μετά τον πρώτο μήνα, συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος και στη συνέχεια να γίνεται περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση τις εργαστηριακές τιμές της κάθε ασθενούς, μπορεί να απαιτείται εβδομαδιαία παρακολούθηση και κατά τον δεύτερο μήνα.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p>Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτείται μετάγγιση ή υποστήριξη με αιμοποιητικό αυξητικό παράγοντα</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων <math>\leq 10.000/\mu\text{L}</math>, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μετάγγισης αιμοπεταλίων. Εάν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία όπως για παράδειγμα συγχρόνηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων, να εξετάζεται η διακοπή αυτών των ουσιών ή/και μετάγγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων.</li> <li>• Επανέναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> </ul>                                                                                                                                            |
| <p>Αριθμός αιμοπεταλίων <math>&lt; 100.000/\mu\text{L}</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>Πρώτη εκδήλωση:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Επανέναρξη του Zejula στην ίδια ή μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με βάση την κλινική εκτίμηση.</li> <li>• Εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι <math>&lt; 75.000/\mu\text{L}</math> οποτεδήποτε, επανέναρξη σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> </ul>                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Δεύτερη εκδήλωση:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li> <li>• Επανέναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> <li>• Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν έχει επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης, ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως</li> </ul>                                                   |
| <p>Ουδετερόφιλα <math>&lt; 1.000/\mu\text{L}</math> ή<br/>Αιμοσφαιρίνη <math>&lt; 8 \text{ g/dL}</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός των ουδετεροφίλων επιστρέψει στο <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math> ή της αιμοσφαιρίνης στο <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math>.</li> <li>• Επανέναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li> <li>• Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν τα ουδετερόφιλα ή/και η αιμοσφαιρίνη δεν έχουν επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.</li> </ul> |
| <p>Επιβεβαιωμένη διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) ή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΑ)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Τερματίζεται μόνιμα το Zejula.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

*Θεραπεία συντήρησης του υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος*

Περίπου 25% των ασθενών στη μελέτη NOVA είχαν βάρος κάτω των 58 kg και περίπου 25% των ασθενών είχαν βάρος μεγαλύτερο των 77 kg. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 ή 4 ήταν μεγαλύτερη ανάμεσα σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος (78%) παρά σε ασθενείς με υψηλό βάρος σώματος (53%). Μόνο 13% των ασθενών με χαμηλό βάρος σώματος παρέμειναν στη δόση των 300 mg πέρα από τον Κύκλο 3. Μπορεί να εξετάζεται δόση έναρξης 200 mg για ασθενείς με βάρος κάτω των 58 kg.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένες ασθενείς ( $\geq 65$  ετών). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας.

#### *Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η χρήση σε αυτές τις ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (είτε ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)  $>$  ανώτερο όριο φυσιολογικής (ULN) και ολική χολερυθρίνη (TB)  $\leq$  ULN ή οποιαδήποτε AST και TB  $> 1,0 \times - 1,5 \times$  ULN). Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (οποιαδήποτε AST και TB  $> 1,5 \times - 3 \times$  ULN) η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 200 mg άπαξ ημερησίως. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (οποιαδήποτε AST και TB  $> 3 \times$  ULN). Η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των HPA (ECOG) 2 έως 4*

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιραπαρίμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Zejula χορηγείται από το στόμα. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασιούνται ή να θρυμματίζονται.

Τα καψάκια Zejula μπορεί να λαμβάνονται είτε με τροφή είτε χωρίς (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος ή χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να διατρέχουν

αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας Βαθμού 3+ (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστώνται εξετάσεις πλήρους αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα, στη συνέχεια μηνιαία παρακολούθηση για τους επόμενους 10 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά για παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά σημαντικές μεταβολές στις όποιες αιματολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Εάν μία ασθενής αναπτύξει βαριάς μορφής εμμένουσα αιματολογική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της πανκυταροπενίας, η οποία δεν υποχωρήσει εντός 28 ημερών μετά τη διακοπή, η θεραπεία με Zejula θα πρέπει να τερματίζεται.

Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας, αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον αριθμό θρομβοκυττάρων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρο έκβαση, σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού με Zejula σε κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Στις κλινικές μελέτες η διάρκεια της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς προτού αναπτυχθεί ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμαινόταν από 0,5 μήνες έως > 4,9 έτη. Οι περιπτώσεις ήταν χαρακτηριστικές δευτεροπαθών ΜΔΣ/ΟΜΛ συσχετιζόμενων με θεραπεία για τον καρκίνο. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει σχήματα χημειοθεραπείας με περιεχόμενο πλατίνας και πολλές είχαν επίσης λάβει και άλλους παράγοντες προκαλούντες ζημιά στο DNA καθώς και ακτινοθεραπεία. Μερικές ασθενείς είχαν ιστορικό καταστολής του μυελού των οστών. Στη μελέτη η συχνότητα εμφάνισης MDS/AML ήταν υψηλότερη στην κοόρτη gBRCAmut (7,4%) από ό,τι στην κοόρτη χωρίς gBRCAmut (1,7%).

Σε υποψία ΜΔΣ/ΟΜΛ ή παρατεταμένων αιματολογικών τοξικοτήτων, η ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε αιματολόγο για περαιτέρω αξιολόγηση. Εάν επιβεβαιωθεί ΜΔΣ/ΟΜΛ η θεραπεία με Zejula θα πρέπει να τερματισθεί και η ασθενής να λάβει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

#### Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης

Με τη χρήση Zejula έχει αναφερθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Προ-υπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Zejula. Κατά τη θεραπεία με Zejula, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον εβδομαδιαίως για δύο μήνες, στη συνέχεια να παρακολουθείται μηνιαίως για το πρώτο έτος και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για κατάλληλους ασθενείς με οδηγίες να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται ιατρική διαχείριση της υπέρτασης με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς επίσης και ρύθμιση της δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.2), εάν αυτό απαιτείται. Κατά το κλινικό πρόγραμμα, λήφθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης την Ημέρα 1 του κάθε 28ήμερου κύκλου ενώ η ασθενής συνέχισε να παίρνει Zejula. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση ελέγχθηκε επαρκώς με τη χρήση συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής με ή χωρίς προσαρμογή της δόσης του Zejula (βλ. παράγραφο 4.2). Το Zejula θα πρέπει να τερματίζεται στην περίπτωση υπερτασικής κρίσης ή εάν ιατρικώς σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή.

#### Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Υπήρξαν αναφορές για PRES σε ασθενείς που έλαβαν Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μια σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, οπτική

διαταραχή ή φλοιώδης τύφλωση, με ή χωρίς σχετική υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης εγκεφάλου, κατά προτίμηση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI).

Σε περίπτωση PRES, συνιστάται η διακοπή του Zejula και η θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εμφανίσει PRES δεν είναι γνωστή.

#### Κύηση/αντισύλληψη

Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν επιθυμούν να κάνουν χρήση πολύ αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.6). Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα μπορούσαν να είχαν αυξημένη έκθεση στη νιραπαρίμπη με βάση δεδομένα από ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Λακτόζη

Τα σκληρά καψάκια Zejula περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

#### Ταρτραζίνη (E 102)

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ταρτραζίνη (E 102), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ο συνδυασμός νιραπαρίμπης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί.

Τα δεδομένα για τη νιραπαρίμπη σε συνδυασμό με κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή εάν η νιραπαρίμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με τη νιραπαρίμπη.

#### Επίδραση της νιραπαρίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Επαγωγή των CYP1A2*

*In vitro*, η νιραπαρίμπη επάγει το CYP1A2. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίμπη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμός των οποίων εξαρτάται από το CYP1A2 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπίνη, θεοφυλλίνη και ροπινιρόλη).

*Αναστολή των μεταφορέων εκροής [P- γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), και MATE1/2K]*

*In vitro*, η νιραπαρίμπη είναι ένας αναστολέας της P-gp. Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά

δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η νιραπαρίμπη μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση άλλων φαρμάκων που μεταφέρονται από την P-gp και είναι ευαίσθητα στην αναστολή της εντερικής P-gp (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη).

*In vitro*, η νιραπαρίμπη είναι ένας αναστολέας της BCRP. Μια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με υποστρώματα BCRP δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίμπη συνδυάζεται με υποστρώματα της BCRP (π.χ. ιρινοτεκάνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και μεθοτρεξάτη) λόγω του κινδύνου αυξημένης συστηματικής έκθεσης.

Η νιραπαρίμπη είναι αναστολέας των MATE1 και -2K *in vitro*. Οι συγκεντρώσεις της μετορμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν όταν χορηγείται ταυτόχρονα με νιραπαρίμπη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της γλυκαιμίας κατά την έναρξη ή τη διακοπή της νιραπαρίμπης σε ασθενείς που λαμβάνουν μετορμίνη. Ίσως χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της μετορμίνης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη στις γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να μένουν έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Zejula.

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της νιραπαρίμπης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιραπαρίμπη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένων και τερατογόνων ενεργειών και ενεργειών θανατηφόρων για το έμβρυο, όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες.

Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η νιραπαρίμπη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε επίμυες και σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Zejula έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που λαμβάνουν Zejula μπορεί να εκδηλώσουν εξασθένιση, κόπωση, ζάλη ή δυσκολίες συγκέντρωσης. Ασθενείς που εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικές όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών που σημειώθηκαν σε  $\geq 10\%$  των 851 ασθενών που έπαιρναν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (αρχική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA συγκεντρωτικά ήταν ναυτία, αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκοιλιότητα, έμετος, κεφαλαλγία, αϋπνία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ουδετεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δύσπνοια, υπέρταση, εξασθένιση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, βήχας, αρθραλγία, οσφυαλγία, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και εξάψεις.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες  $> 1\%$  (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναιμία.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί με βάση κλινικές μελέτες και μετεγκριτική επιτήρηση σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4).

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών που παρήχθησαν από τις μελέτες PRIMA και NOVA (σταθερή αρχική δόση 300 mg/ημέρα) όπου η έκθεση του ασθενή είναι γνωστή και προσδιορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές:  $\geq 1/10$

Συχνές:  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$

Όχι συχνές:  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$

Σπάνιες:  $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες:  $< 1/10.000$

Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας.

### **Πίνακας 4: Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών**

| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>                                                     | <b>Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE</b>                                                                                           | <b>Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE</b>                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                                            | <b>Πολύ συχνές</b><br>Λοίμωξη του ουροποιητικού<br><b>Συχνές</b><br>Βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα                                         | <b>Όχι συχνές</b><br>Λοίμωξη του ουροποιητικού, βρογχίτιδα                                                                                               |
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα(περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | <b>Συχνές</b><br>Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία <sup>a</sup>                                                    | <b>Συχνές</b><br>Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία <sup>a</sup>                                                                       |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος                                    | <b>Πολύ συχνές</b><br>Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία<br><b>Όχι συχνές</b><br>Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία | <b>Πολύ συχνές</b><br>Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία<br><b>Συχνές</b><br>Λευκοπενία<br><b>Όχι συχνές</b><br>Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                              | <b>Συχνές</b><br>Υπερευαισθησία <sup>b</sup>                                                                                          | <b>Όχι συχνές</b><br>Υπερευαισθησία                                                                                                                      |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές                                                | <b>Πολύ συχνές</b><br>Μειωμένη όρεξη<br><b>Συχνές</b><br>Υποκαλιαιμία                                                                 | <b>Συχνές</b><br>Υποκαλιαιμία<br><b>Όχι συχνές</b><br>Μειωμένη όρεξη                                                                                     |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                                                | <b>Πολύ συχνές</b>                                                                                                                    | <b>Όχι συχνές</b>                                                                                                                                        |

| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>                                | <b>Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE</b>                                                                                                                                     | <b>Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE</b>                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  | Αϋπνία<br><b>Συχνές</b><br>Άγχος, κατάθλιψη, γνωστική έκπτωση <sup>c</sup><br><b>Όχι συχνές</b><br>Σύγχυση                                                                      | Αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, σύγχυση                                                                                                                                     |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                               | <b>Πολύ συχνές</b><br>Κεφαλαλγία, ζάλη<br><b>Συχνές</b><br>Δυσγευσία<br><b>Σπάνιες</b><br>Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) <sup>a</sup>                    | <b>Όχι συχνές</b><br>Κεφαλαλγία                                                                                                                                       |
| Καρδιακές διαταραχές                                             | <b>Πολύ συχνές</b><br>Αίσθημα παλμών<br><b>Συχνές</b><br>Ταχυκαρδία                                                                                                             |                                                                                                                                                                       |
| Αγγειακές διαταραχές                                             | <b>Πολύ συχνές</b><br>Υπέρταση<br><b>Σπάνιες</b><br>Υπερτασική κρίση                                                                                                            | <b>Συχνές</b><br>Υπέρταση                                                                                                                                             |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου  | <b>Πολύ συχνές</b><br>Δύσπνοια, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα<br><b>Συχνές</b><br>Επίσταξη<br><b>Όχι συχνές</b><br>Πνευμονίτιδα                                                        | <b>Όχι συχνές</b><br>Δύσπνοια, επίσταξη, πνευμονίτιδα                                                                                                                 |
| Γαστρεντερικές διαταραχές                                        | <b>Πολύ συχνές</b><br>Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία<br><b>Συχνές</b><br>Ξηροστομία, κοιλιακή διάταση, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα | <b>Συχνές</b><br>Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος<br><b>Όχι συχνές</b><br>Διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα, ξηροστομία                    |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  | <b>Συχνές</b><br>Φωτοευαισθησία, εξάνθημα                                                                                                                                       | <b>Όχι συχνές</b><br>Φωτοευαισθησία, εξάνθημα                                                                                                                         |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | <b>Πολύ συχνές</b><br>Οσφυαλγία, αρθραλγία<br><b>Συχνές</b><br>Μυαλγία                                                                                                          | <b>Όχι συχνές</b><br>Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία                                                                                                                    |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης            | <b>Πολύ συχνές</b><br>Κόπωση, εξασθένιση<br><b>Συχνές</b><br>Περιφερικό οίδημα                                                                                                  | <b>Συχνές</b><br>Κόπωση, εξασθένιση                                                                                                                                   |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                           | <b>Συχνές</b><br>Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της κρεατινίνης αίματος, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT)   | <b>Συχνές</b><br>Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT)<br><b>Όχι συχνές</b><br>Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα | Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE                       | Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE           |
|----------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                            | αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, μείωση βάρους | αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος |

CTCAE=Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα, έκδοση 4.02.

<sup>a</sup> Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίμπη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη μονοθεραπείας ENGOT-OV16.

<sup>b</sup> Περιλαμβάνει υπερευαισθησία, φαρμακευτική υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα, αγγειοοίδημα και κνίδωση.

<sup>c</sup> Περιλαμβάνει εξασθένηση της μνήμης, δυσκολίες συγκέντρωσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, ήταν παρόμοιας ή χαμηλότερης συχνότητας σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg (Πίνακας 4).

Βλέπε παρακάτω για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) ανάμεσά τους και κλινικές διαγνώσεις ή/και εργαστηριακά ευρήματα γενικά εκδηλώθηκαν στα αρχικά στάδια της θεραπείας με νιραπαρίμπη με τη συχνότητα να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.

Στις NOVA και PRIMA, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με Zejula είχαν τις εξής αιματολογικές παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)  $\geq 1.500$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ , αιμοπετάλια  $\geq 100.000$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  και αιμοσφαιρίνη  $\geq 9$  g/dL (NOVA) ή  $\geq 10$  g/dL (PRIMA) πριν από τη θεραπεία. Στο κλινικό πρόγραμμα, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη PRIMA σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, Βαθμού  $\geq 3$  η θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία μειώθηκαν από 48% στο 21%, από 36% στο 23% και από 24% στο 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας, αναιμίας και ουδετεροπενίας στο 3%, 3% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα.

#### *Θρομβοπενία*

Στη μελέτη PRIMA, 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 θρομβοπενία σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 22 ημερών (εύρος: 15 έως 335 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 6 ημερών (εύρος: 1 έως 374 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας στο 4% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Στη μελέτη NOVA, περίπου το 60% των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και το 34% των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία Βαθμού 3/4. Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της μελέτης μικρότερο από  $180 \times 10^9/\text{L}$ , σημειώθηκε θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 76% και 45% των ασθενών αντιστοίχως. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως βαθμού και θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντιστοίχως. Η συχνότητα νέων περιστατικών θρομβοπενίας μετά την εφαρμογή εντατικών τροποποιήσεων στη δοσολογία κατά τους πρώτους δύο μήνες της θεραπείας από τον Κύκλο 4 ήταν 1,2%. Η μέση διάρκεια περιστατικών θρομβοπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 23 μέρες και η μέση διάρκεια θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 10 μέρες. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zejula και οι οποίες αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο

κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση και μετάγγιση αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόζον (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω περιστατικών θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έγινε σε περίπου 3% των ασθενών.

Στη NOVA, το 13% (48/367) των ασθενών εμφάνισαν αιμορραγία με ταυτόχρονη θρομβοπενία. Όλα τα συμβάντα αιμορραγίας με ταυτόχρονη θρομβοπενία ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν Βαθμού 3 πετέχειας και αιματώματος που παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια πανκυτταροπενίας. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα στις ασθενείς που είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από  $180 \times 10^9/L$ . Περίπου το 76% των ασθενών με χαμηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ( $< 180 \times 10^9/L$ ) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και το 45% των ασθενών εμφάνισαν Βαθμού 3/4 θρομβοπενία. Πανκυτταροπενία παρατηρήθηκε σε  $< 1\%$  των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

#### *Αναιμία*

Στη μελέτη PRIMA, 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 αναιμία σε σύγκριση με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 80 ημερών (εύρος: 15 έως 533 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 7 ημερών (εύρος: 1 έως 119 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω αναιμίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Στη μελέτη NOVA, περίπου 50% των ασθενών εκδήλωσαν αναιμία οποιουδήποτε βαθμού και 25% εκδήλωσαν αναιμία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της αναιμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 42 μέρες και 85 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια αναιμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Αναιμία οποιουδήποτε βαθμού μπορεί να εμμένει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zejula. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της αναιμίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό άρμοζε με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία λόγω αναιμίας τερματίστηκε σε 1% των ασθενών.

#### *Ουδετεροπενία*

Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 ουδετεροπενία σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 29 ημερών (εύρος: 15 έως 421 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 8 ημερών (εύρος: 1 έως 42 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω ουδετεροπενίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Στη μελέτη NOVA, περίπου 30% των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού και 20% των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 27 μέρες, και 29 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 26 μέρες και 13 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Επιπλέον χορηγήθηκε παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6% των ασθενών οι οποίες ελάμβαναν θεραπεία με νιραπαρίμπη ως ταυτόχρονη θεραπεία για ουδετεροπενία. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω περιστατικών ουδετεροπενίας σε 2% των ασθενών.

#### *Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία*

Σε κλινικές μελέτες, ΜΔΣ/ΟΜΛ εμφανίστηκε στο 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula, με το 41% των περιπτώσεων να έχει θανατηφόρο έκβαση. Η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών που είχαν λάβει 2 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης χημειοθεραπείας με πλατίνα και με *gBRCAmut* μετά από 75 μήνες παρακολούθησης επιβίωσης. Όλες οι ασθενείς είχαν πιθανούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΜΔΣ/ΟΜΛ, καθώς είχαν λάβει προηγούμενη πλατινούχο χημειοθεραπεία. Πολλές είχαν επίσης λάβει άλλους παράγοντες που βλάπτουν το DNA και ακτινοθεραπεία. Η πλειονότητα των αναφορών ήταν σε φορείς *gBRCAmut*. Μερικές ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενης κακοήθειας ή καταστολής του μυελού των οστών.

Στην PRIMA, η συχνότητα εμφάνισης ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν 2,3% στις ασθενείς που έλαβαν Zejula και

1,6% στις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο με παρακολούθηση 74 μηνών.

Στη NOVA, σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών που είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας με πλατίνα, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν 3,8% στις ασθενείς που έλαβαν νιραπαρίμπη και 1,7% στις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο με παρακολούθηση 75 μήνες. Στις κοόρτες *gBRCA*mut και μη *gBRCA*mut, η συχνότητα εμφάνισης ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν 7,4% και 1,7% στις ασθενείς που έλαβαν Zejula και 3,1% και 0,9% στις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

#### Υπέρταση

Στη μελέτη PRIMA, Βαθμού 3-4 υπέρταση εμφανίστηκε σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 50 ημερών (εύρος: 1 έως 589 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 61 ημέρες). Καμία ασθενής δεν διέκοψε το Zejula λόγω υπέρτασης.

Στη μελέτη NOVA, υπέρταση οποιουδήποτε βαθμού σημειώθηκε σε 19,3% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Zejula. Υπέρταση Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 8,2% των ασθενών. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε εύκολα με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε < 1% των ασθενών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδοσολογίας με Zejula και δεν έχουν εξακριβωθεί τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αντιμετώπιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XK02.

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η νιραπαρίμπη είναι αναστολέας των ενζύμων PARP (PARP-1 και PARP-2) της πολυμεράσης της πολυ-αδενοδιφωσφορικής ριβόζης (ADP-ribose), τα οποία παίζουν ένα ρόλο στην αποκατάσταση του DNA. Μελέτες *in vitro* έχουν καταδείξει ότι η κυτταροτοξικότητα η προκαλούμενη από τη νιραπαρίμπη μπορεί να συνεπάγεται την αναστολή της ενζυματικής δράσης των PARP και τον αυξανόμενο σχηματισμό συμπλόκων PARP-DNA με αποτέλεσμα ζημιά στο DNA, απόπτωση και το θάνατο κυττάρων. Παρατηρήθηκε αυξημένη κυτταροτοξικότητα προκαλούμενη από τη νιραπαρίμπη σε σειρές κυττάρων όγκων με ή χωρίς ανεπάρκεια στα κατασταλτικά γονίδια όγκων 1 και 2 του καρκίνου του μαστού (*BRCA*). Σε ορθότοπους όγκους ξενομοσχεύματος (PDX) που προήλθαν από ασθενείς με υψηλού βαθμού ορώδη καρκίνο των ωοθηκών, που αναπτύχθηκαν σε ποντικούς η

νιραπαρίμψη έχει επιδειχθεί να μειώνει την ανάπτυξη του όγκου σε μεταλλαγμένο BRCA 1 και 2, BRCA wild-type αλλά με ανεπάρκεια ομολόγου ανασυνδυασμού (HR) και σε όγκους που είναι BRCA wild-type και χωρίς ανιχνεύσιμη ανεπάρκεια HR.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής για τον καρκίνο των ωοθηκών

Η PRIMA ήταν μία Φάσης 3, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία οι ασθενείς (n = 733) που είχαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη νιραπαρίμψης ή αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη PRIMA ξεκίνησε με αρχική δόση 300 mg ημερησίως σε 475 ασθενείς (εκ των οποίων 317 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της νιραπαρίμψης και 158 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) σε συνεχείς κύκλους των 28 ημερών. Η αρχική δόση στη μελέτη PRIMA άλλαξε με την Τροποποίηση 2 του Πρωτοκόλλου. Από εκείνο το σημείο και πέρα, στις ασθενείς με βάρος σώματος στην έναρξη  $\geq 77$  kg και αριθμό αιμοπεταλίων στην έναρξη  $\geq 150.000/\mu\text{L}$  χορηγήθηκε νιραπαρίμψη 300 mg (n = 34) ή εικονικό φάρμακο ημερησίως (n = 21), ενώ στις ασθενείς με βάρος σώματος στην έναρξη  $< 77$  kg ή αριθμό αιμοπεταλίων στην έναρξη  $< 150.000/\mu\text{L}$  χορηγήθηκε νιραπαρίμψη 200 mg (n = 122) ή εικονικό φάρμακο ημερησίως (n = 61).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα με ή χωρίς χειρουργική επέμβαση. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν εντός 12 εβδομάδων από την πρώτη ημέρα του τελευταίου κύκλου χημειοθεραπείας. Τα άτομα είχαν θεραπεία με  $\geq 6$  και  $\leq 9$  κύκλους θεραπείας με βάση την πλατίνα. Μετά από μεσοδιαστήματα χειρουργικής επέμβασης, τα άτομα είχαν  $\geq 2$  μετεγχειρητικούς κύκλους θεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς που είχαν λάβει μπεβασιζουμάμπη μαζί με τη χημειοθεραπεία αλλά δεν μπορούσαν να λάβουν μπεβασιζουμάμπη ως θεραπεία συντήρησης δεν αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία αναστολέα PARP (PARPi), συμπεριλαμβανομένης της νιραπαρίμψης. Οι ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε δευτερογενή ενδιάμεση κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση μπορούσαν να έχουν ορατή υπολειμματική ή μη υπολειμματική νόσο. Οι ασθενείς με νόσο Σταδίου III που είχαν πλήρη κυτταρομείωση (δηλ., απουσία ορατής υπολειμματικής νόσου) μετά την πρωτογενή χειρουργική επέμβαση κυτταρομείωσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την καλύτερη ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής με πλατίνα (πλήρης ανταπόκριση έναντι μερικής ανταπόκρισης), τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NACT) (Ναι ή Όχι) και την κατάσταση ως προς την ανεπάρκεια του ομολόγου ανασυνδυασμού (HRD) [θετικότητα (ανεπάρκεια HR) ή αρνητικότητα (επάρκεια HR) ή απροσδιόριστη κατάσταση]. Ο έλεγχος για HRD διενεργήθηκε μέσω της δοκιμασίας HRD σε καρκινικό ιστό που είχε ληφθεί κατά το χρόνο της αρχικής διάγνωσης. Τα επίπεδα CA-125 πρέπει να βρίσκονται στο φυσιολογικό εύρος (ή μείωση του CA-125 κατά  $> 90\%$ ) κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής της ασθενούς και να είναι σταθερά για τουλάχιστον 7 ημέρες.

Οι ασθενείς ξεκίνησαν τη θεραπεία την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 (K1/H1) με χορήγηση νιραπαρίμψης 200 ή 300 mg ή αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου ημερησίως σε συνεχείς κύκλους των 28 ημερών. Επισκέψεις στην κλινική πραγματοποιούνταν σε κάθε κύκλο (4 εβδομάδες  $\pm$  3 ημέρες).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), όπως προσδιορίστηκε βάσει τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής επανεξέτασης (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1. Ο έλεγχος της PFS διεξήχθη ιεραρχικά: πρώτα στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στη συνέχεια στο συνολικό πληθυσμό. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την PFS μετά την πρώτη επακόλουθη θεραπεία (PFS2) και τη συνολική επιβίωση (OS) (Πίνακας 5). Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη στις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με νιραπαρίμψη (εύρος 32 έως 85 έτη) ή εικονικό φάρμακο (εύρος 33 έως 88 έτη). Ογδόντα εννέα τις εκατό όλων των ασθενών ήταν λευκές. Το εξήντα εννέα τις εκατό των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με νιραπαρίμψη και το 71% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο είχαν ECOG 0 στην έναρξη της μελέτης. Στο συνολικό πληθυσμό, το 65% των ασθενών είχαν νόσο Σταδίου III και το 35% είχαν νόσο Σταδίου IV. Στο

συνολικό πληθυσμό, η κύρια θέση του όγκου στις περισσότερες ασθενείς ( $\geq 80\%$ ) ήταν η ωοθήκη. οι περισσότερες ασθενείς ( $> 90\%$ ) είχαν όγκους με ορολογική ιστολογία. Το εξήντα επτά τις εκατό των ασθενών έλαβαν NACT. Το εξήντα εννέα τις εκατό των ασθενών είχαν πλήρη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. Συνολικά, 6 ασθενείς στην ομάδα του Zejula είχαν λάβει μεβασισουμάμπη ως προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών.

Στη μελέτη PRIMA καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS στις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με νιραπαρίμπη, έναντι του εικονικού φαρμάκου, στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στο συνολικό πληθυσμό (Πίνακας 5 και Σχήματα 1 και 2). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για την τελική ανάλυση των δεδομένων της OS παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα – PRIMA**

|                                                         | Πληθυσμός με ανεπάρκεια HR |                             | Συνολικός πληθυσμός  |                             |
|---------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|
|                                                         | Zejula<br>(N=247)          | Εικονικό φάρμακο<br>(N=126) | Zejula<br>(N=487)    | Εικονικό φάρμακο<br>(N=246) |
| Πρωτεύον καταληκτικό σημείο (προσδιορίστηκε βάσει BICR) |                            |                             |                      |                             |
| Διάμεση PFS, μήνες (95% CI)                             | 21,9<br>(19,3, NE)         | 10,4<br>(8,1, 12,1)         | 13,8<br>(11,5, 14,9) | 8,2<br>(7,3, 8,5)           |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)                              | 0,43<br>(0,31, 0,59)       |                             | 0,62<br>(0,50, 0,76) |                             |
| Τιμή p                                                  | <0,0001                    |                             | <0,0001              |                             |
| Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία <sup>a, b, c</sup>      |                            |                             |                      |                             |
| Διάμεση PFS2, μήνες (95% CI)                            | 43,4<br>(37,2, 54,1)       | 39,3<br>(30,3, 55,7)        | 30,1<br>(27,1, 33,1) | 27,6<br>(24,2, 33,1)        |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)                              | 0,87<br>(0,66, 1,17)       |                             | 0,96<br>(0,79, 1,17) |                             |
| Διάμεση OS, μήνες <sup>d</sup> (95% CI)                 | 71,9<br>(55,5, NE)         | 69,8<br>(51,6, NE)          | 46,6<br>(43,7, 52,8) | 48,8<br>(43,1, 61,0)        |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI)                              | 0,95<br>(0,70, 1,29)       |                             | 1,01<br>(0,84, 1,23) |                             |

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη αξιολογήσιμο, PFS2 = PFS μετά την πρώτη επακόλουθη θεραπεία, OS = συνολική επιβίωση.

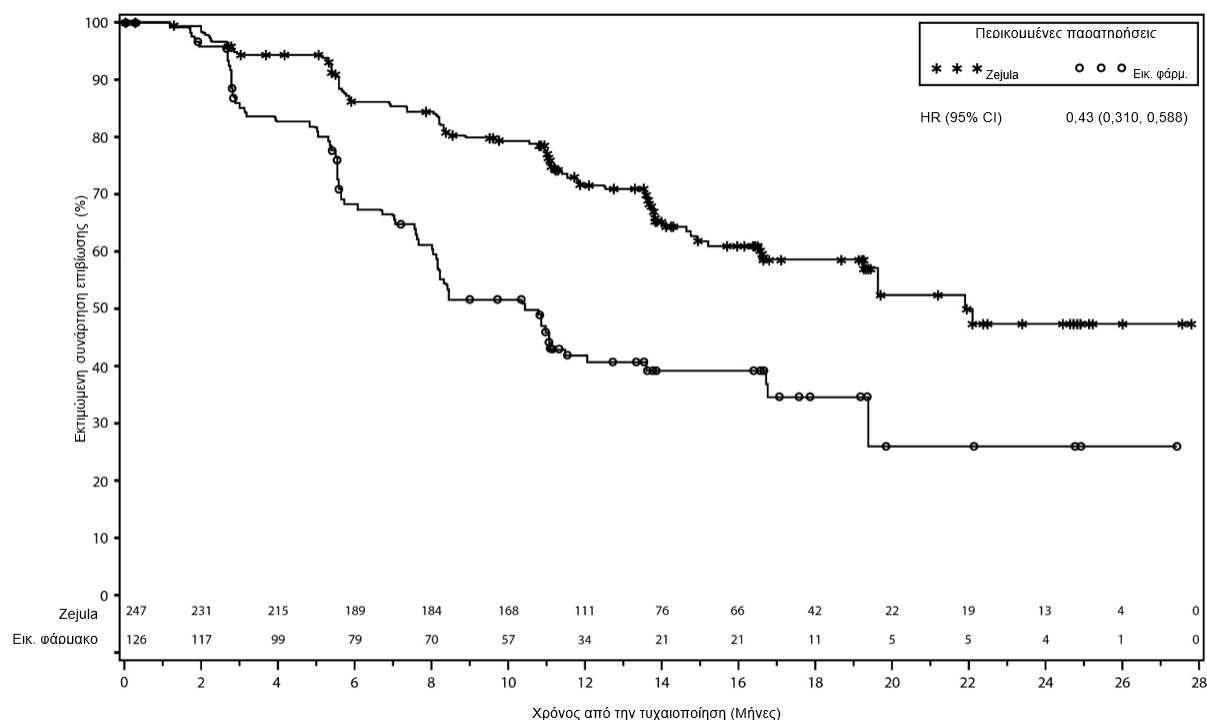
<sup>a</sup> Τα δεδομένα βασίζονται στην τελική ανάλυση.

<sup>b</sup> Στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στον συνολικό πληθυσμό, το 15,8% και 11,7% των ασθενών στο σκέλος του Zejula έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με PARPi, αντίστοιχα.

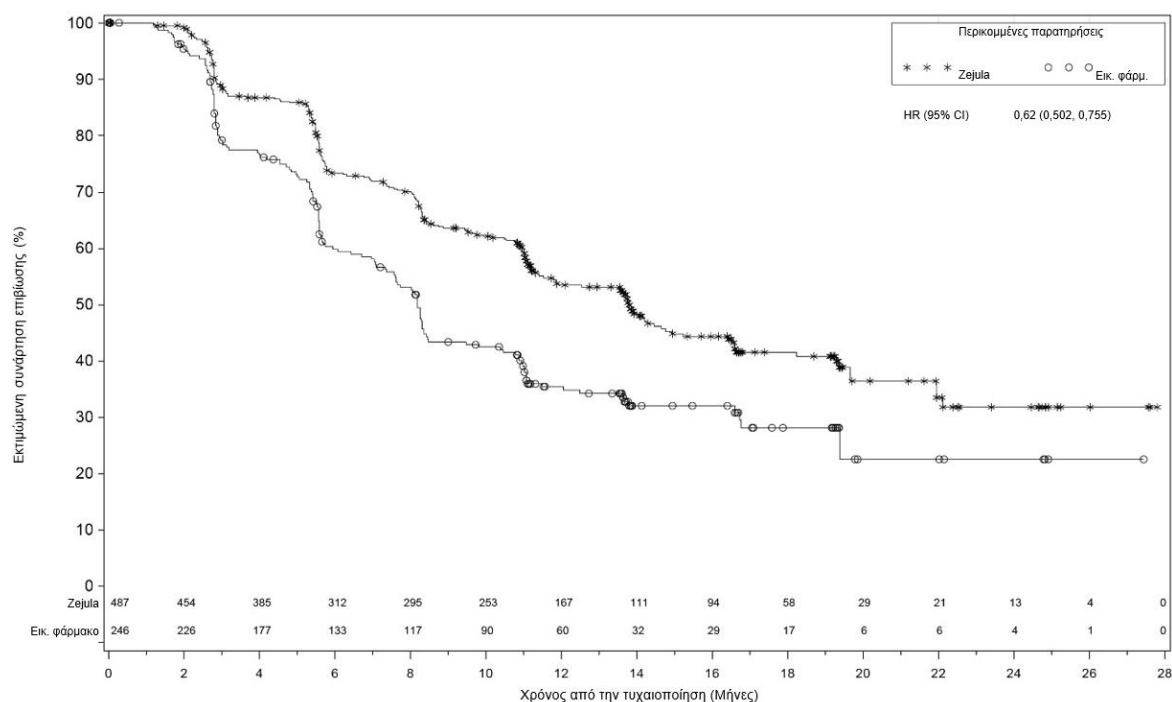
<sup>c</sup> Στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στον συνολικό πληθυσμό, το 48,4% και 37,8% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με PARPi, αντίστοιχα.

<sup>d</sup> Η ωριμότητα των δεδομένων για την OS στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στον συνολικό πληθυσμό ήταν 49,6% και 62,5%, αντίστοιχα.

**Σχήμα 1: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR - PRIMA (ITT)**



**Σχήμα 2: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο συνολικό πληθυσμό - PRIMA (ITT)**



### Αναλύσεις υποομάδων ως προς την PFS

Στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR, παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου για την PFS 0,40 (95% CI: 0,27, 0,62) στην υποομάδα ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών με μετάλλαξη *BRCA* (n = 223). Στην υποομάδα ασθενών με ανεπάρκεια HR χωρίς μετάλλαξη *BRCA* (n = 150), παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου 0,50 (95% CI [0,31, 0,83]).

Η διάμεση PFS στον πληθυσμό με επάρκεια HR (n = 249) ήταν 8,1 μήνες για τις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Zejula σε σύγκριση με 5,4 μήνες για το εικονικό φάρμακο με αναλογία κινδύνου 0,68 (95% CI: 0,49, 0,94).

Σε διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων στις ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε δόση Zejula 200 ή 300 mg με βάση το βάρος σώματος ή τον αριθμό αιμοπεταλίων στην έναρξη, παρατηρήθηκε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (PFS αξιολογηθείσα από τον ερευνητή) με αναλογία κινδύνου για την PFS 0,54 (95% CI: 0,33, 0,91) στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και αναλογία κινδύνου 0,68 (95% CI 0,49, 0,94) στο συνολικό πληθυσμό. Στην υποομάδα με επάρκεια HR, η δόση των 200 mg φάνηκε ότι παρέχει χαμηλότερη θεραπευτική επίδραση σε σύγκριση με τη δόση των 300 mg.

#### Αναλύσεις υποομάδων ως προς την OS

Στην υποομάδα των ασθενών με ανεπάρκεια HR και καρκίνο των ωοθηκών με μετάλλαξη BRCA (n = 223), παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου για την OS 0,94 (95% CI: 0,63, 1,41). Στην υποομάδα των ασθενών με ανεπάρκεια HR χωρίς μετάλλαξη BRCA (n = 149), παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου 0,97 (95% CI: 0,62, 1,53).

Η διάμεση OS στον πληθυσμό με επάρκεια HR (n = 249) ήταν 36,6 μήνες για τις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Zejula σε σύγκριση με 32,2 μήνες για το εικονικό φάρμακο, με αναλογία κινδύνου 0,93 (95% CI: 0,69, 1,26).

#### Θεραπεία συντήρησης για τον υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών ευαίσθητο στην πλατίνα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της νιραπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) διεθνή δοκιμή Φάσης 3 (NOVA) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα κυρίως υψηλού βαθμού ορώδη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίες είχαν ευαισθησία στην πλατίνα, που προσδιορίστηκε με πλήρη ανταπόκριση (CR) ή μερική (PR) για περισσότερους από έξι μήνες στην προτελευταία (προηγούμενη από την τελευταία) θεραπεία τους με βάση την πλατίνα. Για να είναι επιλέξιμες για θεραπεία με τη νιραπαρίμπη, οι ασθενείς έπρεπε να είχαν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά τη συμπλήρωση της τελευταίας χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Τα επίπεδα CA-125 έπρεπε να είναι φυσιολογικά (ή  $\alpha > 90$  % μείωση στο CA-125 από την έναρξη της μελέτης) μετά την τελευταία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, και να είναι σταθερά για τουλάχιστον 7 μέρες. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία PARPi, συμπεριλαμβανομένου και του Zejula. Επιλέξιμες ασθενείς εντάχθηκαν σε μία από δύο κοόρτες με βάση τα αποτελέσματα τεστ γαμετικής μετάλλαξης (germline mutation) *BRCA* (*gBRCA*). Μέσα στην κάθε κοόρτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν κάνοντας χρήση κατανομής 2:1 νιραπαρίμπης και εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς κατατάχθηκαν στην κοόρτη *gBRCA*mut με βάση δείγματα αίματος για ανάλυση *gBRCA* που είχαν ληφθεί πριν την τυχαιοποίηση. Η εξέταση για μετάλλαξη *BRCA* στον όγκο (tBRCA) και HRD έγινε με τη χρήση του τεστ HRD σε ιστούς όγκου που λήφθηκαν κατά το διάστημα της αρχικής διάγνωσης ή κατά το διάστημα της υποτροπής.

Η τυχαιοποίηση εντός της κάθε κοόρτης διαστρωματοποιήθηκε κατά τον χρόνο έως την εξέλιξη μετά την προτελευταία θεραπεία πλατίνας πριν την εγγραφή στη μελέτη (6 έως < 12 μήνες και  $\geq 12$  μήνες), τη χρήση ή μη μπετασιζουμάμπης σε συνδυασμό με το προτελευταίο ή τελευταίο σχήμα πλατίνας και την καλύτερη ανταπόκριση κατά το πιο πρόσφατο σχήμα πλατίνας (πλήρης και μερική ανταπόκριση).

Οι ασθενείς άρχισαν θεραπεία στον Κύκλο 1/Ημέρα 1 (C1/D1) με νιραπαρίμπη 300 mg ή με ανάλογο εικονικό φάρμακο χορηγούμενων μία φορά την ημέρα σε συνεχείς 28ήμερους κύκλους. Πραγματοποιήθηκαν επισκέψεις στην κλινική στον κάθε κύκλο (4 εβδομάδες  $\pm$  3 ημέρες).

Στη μελέτη NOVA, 48% των ασθενών είχαν διακοπή της δόσης στον Κύκλο 1. Περίπου 47% των ασθενών ξανάρχισαν με μειωμένη δόση στον Κύκλο 2.

Η πιο συνήθης δόση που χρησιμοποιήθηκε στις ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με νιραπαρίμπη στη μελέτη NOVA ήταν 200 mg.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), καθορίστηκε ανά κριτήρια RECIST (κριτήρια αξιολόγησης απόκρισης για συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1) ή κλινικά σημεία και συμπτώματα και άνοδο του CA-125. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη μετρήθηκε από τον χρόνο τυχαιοποίησης (που σημειώθηκε έως 8 εβδομάδες μετά τη συμπλήρωση του σχήματος χημειοθεραπείας) έως την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο.

Η ανάλυση πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας για PFS προσδιορίστηκε με τυφλή κεντρική ανεξάρτητη αξιολόγηση και καθορίστηκε προοπτικά και αξιολογήθηκε χωριστά για την κοόρτη *gBRCAmut* και την κοόρτη μη-*gBRCAmut*. Οι αναλύσεις συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν δευτερεύουσες μετρήσεις έκβασης.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν το διάστημα χωρίς χημειοθεραπεία (CFI), το χρόνο έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία (TFST), την επιβίωση χωρίς εξέλιξη μετά την πρώτη επακόλουθη θεραπεία (PFS2) και OS.

Δημογραφικά στοιχεία, χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης και ιστορικό προηγούμενης θεραπείας ήταν γενικά καλά ισοσταθμισμένα μεταξύ των σκελών της νιραπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου στην κοόρτη *gBRCAmut* (n = 203) και την κοόρτη μη-*gBRCAmut* (n = 350). Η μέση ηλικία κυμαινόταν από 57 έως 63 έτη στις θεραπείες και κοόρτες. Η περιοχή του πρωτοπαθούς όγκου στις περισσότερες ασθενείς (> 80%) εντός της κάθε κοόρτης ήταν η ωοθήκη. Οι περισσότερες ασθενείς (> 84%) είχαν όγκους με ορώδη ιστολογία. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών και στα δύο σκέλη θεραπείας και στις δυο κοόρτες είχαν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων και 49% και 34% των ασθενών που έλαβαν νιραπαρίμπη στην κοόρτη *gBRCAmut* και μη-*gBRCAmut* κοόρτη, αντιστοίχως. Οι περισσότερες ασθενείς ήταν ηλικίας 18 έως 64 ετών (78%), καυκάσιες (86%) και είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (68%).

Στην κοόρτη *gBRCAmut*, ο μέσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν υψηλότερος στο σκέλος της νιραπαρίμπης σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου (14 και 7 κύκλοι, αντιστοίχως). Περισσότερες ασθενείς στην ομάδα της νιραπαρίμπης συνέχισαν τη θεραπεία για περισσότερους από 12 μήνες σε σύγκριση με τις ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (54,4% και 16,9% αντιστοίχως).

Στη συνολική κοόρτη μη-*gBRCAmut*, ο μέσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν υψηλότερος στο σκέλος της νιραπαρίμπης σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (8 και 5 κύκλοι, αντιστοίχως). Περισσότερες ασθενείς στην ομάδα της νιραπαρίμπης συνέχισαν τη θεραπεία για περισσότερους από 12 μήνες σε σύγκριση με τις ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (34,2% και 21,1%, αντιστοίχως).

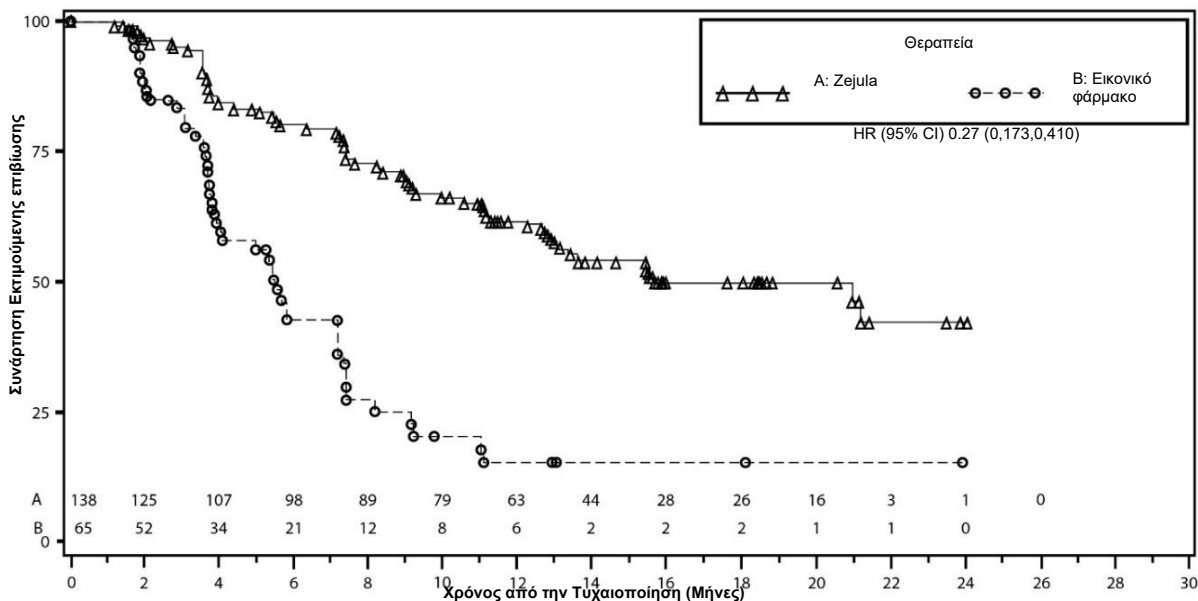
Η μελέτη εκπλήρωσε τον πρωτεύοντα στόχο της στατιστικώς σημαντικής επιβίωσης χωρίς εξέλιξη για τη μονοθεραπεία συντήρησης με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στην κοόρτη *gBRCAmut* καθώς επίσης και στη συνολική μη-*gBRCAmut* κοόρτη. Στον Πίνακα 6 και στα Σχήματα 3 και 4 αναφέρονται τα αποτελέσματα για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) για τους πληθυσμούς πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας (*gBRCAmut* κοόρτη και συνολική μη-*gBRCAmut* κοόρτη).

**Πίνακας 6: Περίληψη αποτελεσμάτων των πρωτεύοντων στόχων στη μελέτη NOVA**

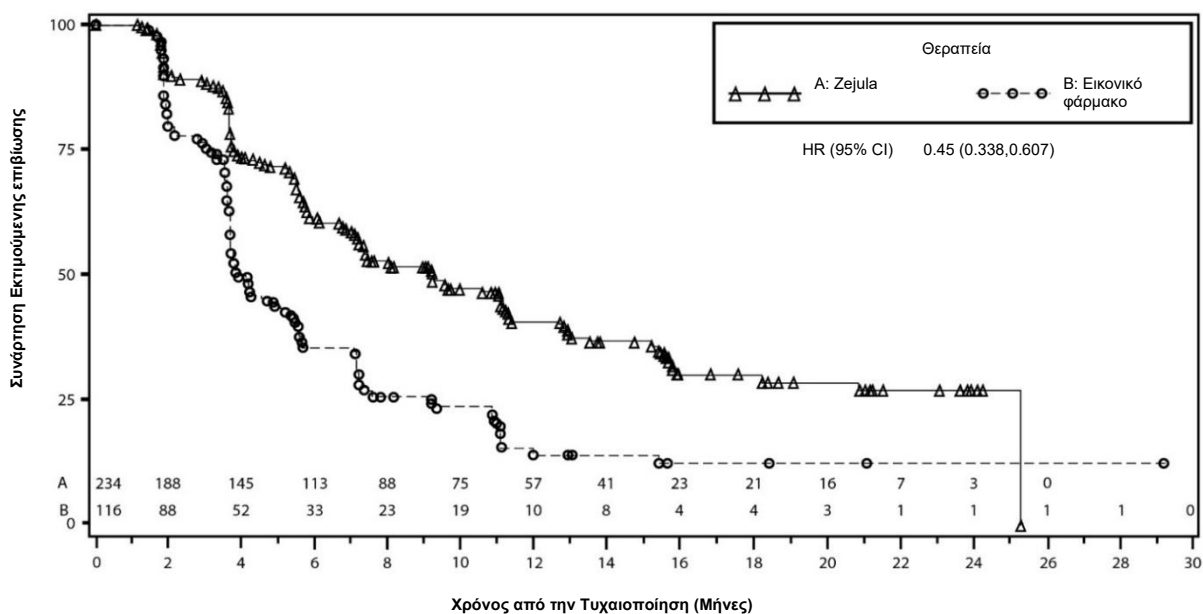
|                                                                      | <b>gBRCAmut κοόρτη</b>        |                                          | <b>Μη-gBRCAmut κοόρτη</b>     |                                           |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                      | <b>Zejula<br/>(N = 138)</b>   | <b>Εικονικό<br/>φάρμακο<br/>(N = 65)</b> | <b>Zejula<br/>(N = 234)</b>   | <b>Εικονικό<br/>φάρμακο<br/>(N = 116)</b> |
| <b>Μέση επιβίωση χωρίς<br/>εξέλιξη (PFS) (95% CI*)</b>               | <b>21,0</b><br>(12,9, NE)     | <b>5,5</b><br>(3,8, 7,2)                 | <b>9,3</b><br>(7,2, 11,2)     | <b>3,9</b><br>(3,7, 5,5)                  |
| <b>τιμή p</b>                                                        | <b>&lt; 0,0001</b>            |                                          | <b>&lt; 0,0001</b>            |                                           |
| <b>Αναλογία κινδύνου<br/>(Zejula:Εικονικό φάρμακο)<br/>(95% CI*)</b> | <b>0,27</b><br>(0,173, 0,410) |                                          | <b>0,45</b><br>(0,338, 0,607) |                                           |

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη; \*CI = διάστημα εμπιστοσύνης; NE = μη αξιολογήσιμο.

**Σχήμα 3: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη στην κοόρτη gBRCAmut με βάση εκτίμηση της IRC - NOVA (ITT)**



**Σχήμα 4: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη στην κοόρτη μη-gBRCAmut συνολικά με βάση εκτίμηση της IRC - NOVA (ITT)**



#### Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στην NOVA

Στην τελική ανάλυση, η διάμεση PFS2 στην κοόρτη gBRCAmut ήταν 29,9 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με 22,7 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,70, 95% CI: 0,50, 0,97). Η διάμεση PFS2 στην κοόρτη που δεν ήταν gBRCAmut ήταν 19,5 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με 16,1 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,80; 95% CI: 0,63, 1,02).

Στην τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης, η διάμεση OS στην κοόρτη gBRCAmut (n = 203) ήταν 40,9 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με 38,1 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,85, 95% CI: 0,61, 1,20). Τα ώριμα δεδομένα

κοόρτης για την κοόρτη gBRCAmut ήταν 76%. Η διάμεση OS στην κοόρτη χωρίς gBRCAmut (n = 350) ήταν 31,0 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με 34,8 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 1,06, 95% CI: 0,81, 1,37). Τα ώριμα δεδομένα κοόρτης για την κοόρτη χωρίς gBRCAmut ήταν 79%.

#### Δεδομένα έκβασης αναφερόμενα από ασθενείς

Από δεδομένα έκβασης αναφερόμενα από ασθενείς από επικυρωμένα εργαλεία επισκόπησης (FOSI και EQ-5D) προκύπτει ότι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη νιραπαρίμπη δεν ανέφεραν καμία διαφορά από το εικονικό φάρμακο σε μετρήσεις σχετιζόμενες με την ποιότητα ζωής (QoL).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zejula σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα των ωοθηκών, εξαιρουμένου του ραβδομυοσαρκώματος και όγκων γεννητικών κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Μετά από τη χορήγηση μίας δόσης 300 mg νιραπαρίμπης, η νιραπαρίμπη ήταν μετρήσιμη στο πλάσμα μέσα σε 30 λεπτά και η μέση κορυφαία συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) για τη νιραπαρίμπη επιτεύχθηκε μέσα σε 3 έως 5 ώρες (κυμαινόταν 508-875ng/ml) μεταξύ των μελετών. Μετά από πολλαπλές από του στόματος δόσεις της νιραπαρίμπης από 30 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως, η συσσώρευση της νιραπαρίμπης ήταν περίπου 2πλάσια έως 3πλάσια.

Οι συστηματικές εκθέσεις ( $C_{max}$  και AUC) στη νιραπαρίμπη αυξήθηκαν με τρόπο αναλογικό με τις δόσεις όταν η δόση της νιραπαρίμπης αυξήθηκε από 30 mg έως 400 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της νιραπαρίμπης είναι περίπου 73%, υποδηλώνοντας ελάχιστο φαινόμενο πρώτης διόδου. Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της νιραπαρίμπης, η διακύμανση μεταξύ των ατόμων θα προς τη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμήθηκε σε συντελεστή διακύμανσης (CV) 33,8 %.

Ένα ταυτόχρονο γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν επηρέασε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της νιραπαρίμπης μετά από χορήγηση 300 mg καψακίου νιραπαρίμπης (η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 22% και το  $AUC_{inf}$  αυξήθηκε κατά 10% σε σύγκριση με τις συνθήκες νηστείας βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου και του καψακίου έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμη. Μετά τη χορήγηση είτε ενός δισκίου 300 mg είτε τριών καψακίων 100 mg νιραπαρίμπης σε 108 ασθενείς με συμπαγείς όγκους υπό συνθήκες νηστείας, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% των γεωμετρικών μέσων αναλογιών για  $C_{max}$ ,  $AUC_{last}$  και  $AUC_{\infty}$  του δισκίου συγκριτικά με τα καψάκια ήταν εντός των ορίων της βιοϊσοδυναμίας (0,80 και 1,25).

#### Κατανομή

Η νιραπαρίμπη ήταν μετρίως δεσμευμένη με τις πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα (83%), κυρίως με τη λευκωματίνη του ορού. Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της νιραπαρίμπης, ο φαινομενικός όγκος κατανομής ( $V_d/F$ ) ήταν 1.206 L (βάσει ενός ασθενούς 70 kg) σε καρκινοπαθείς CV 18,4%), ενδεικτικό εκτεταμένης κατανομής της νιραπαρίμπης στους ιστούς.

#### Βιομετασχηματισμός

Η νιραπαρίμπη μεταβολίζεται πρωτίστως από τις καρβοξυλεστεράσες (CE) για να σχηματίσει μείζονα ανενεργό μεταβολίτη, τον M1. Σε μελέτη ισοζυγίου μάζας, οι M1 και M10 (τα μεταγενέστερα σχηματιζόμενα M1 γλυκουρονίδια) ήταν οι μείζονες κυκλοφορούντες μεταβολίτες.

## Αποβολή

Μετά από μία εφάπαξ από το στόμα δόση 300-mg της νιραπαρίμπης, η μέση τερματική ημιζωή ( $t_{1/2}$ ) της νιραπαρίμπης κυμαινόταν από 44 έως 54 ώρες (περίπου 2 ημέρες) μεταξύ των μελετών. Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η εμφανής ολική κάθαρση (CL/F) της νιραπαρίμπης ήταν 15,9 L/h σε καρκινοπαθείς (CV 24,0%).

Η νιραπαρίμπη αποβάλλεται πρωτίστως μέσω της ηπατοχολικής και νεφρικής οδού. Μετά από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 300-mg [ $^{14}$ C]-νιραπαρίμπης, κατά μέσον όρο 86,2% (εύρος 71% έως 91%) της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 21 ημερών. Ραδιενεργός ανάκτηση στα ούρα ανήλθε στο 47,5% (εύρος 33,4% έως 60,2%) και στα κόπρανα 38,8% (εύρος 28,3% έως 47,0%) της δόσης. Σε ανάμικτα δείγματα που συνελέγησαν κατά τη διάρκεια 6 ημερών, 40,0% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα κυρίως ως μεταβολίτες και 31,6% της δόσης στα κόπρανα κυρίως ως αναλλοίωτη νιραπαρίμπη.

## Μελέτες in vitro

Η νιραπαρίμπη είναι επαγωγέας του CYP1A2 in vitro (βλ. παράγραφο 4.5).

Η νιραπαρίμπη είναι υπόστρωμα των Pgp και BCRP. Ωστόσο, λόγω της υψηλής διαπερατότητας και βιοδιαθεσιμότητας της νιραπαρίμπης, ο κίνδυνος εμφάνισης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς είναι απίθανος.

Η νιραπαρίμπη είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, MATE1/2K και του οργανικού μεταφορέα κατιόντων 1 (OCT1) in vitro (βλ. παράγραφο 4.5).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας*

Στην ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς, με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 60- 90 mL/min) και μέτρια (30-60 mL/min) διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας είχε ελάχιστη επίδραση στην κάθαρση της νιραπαρίμπης, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η διαφορά στην έκθεση δεν δικαιολογεί προσαρμογή της δόσης. Στις κλινικές μελέτες δεν εντοπίστηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσα βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας*

Στην ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, προϋπάρχουσα ήπια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ( $n = 155$ ) δεν επηρέασαν την κάθαρση της νιραπαρίμπης. Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνο που χρησιμοποιούν κριτήρια NCI-ODWG για την ταξινόμηση του βαθμού της ηπατικής δυσλειτουργίας, η  $AUC_{inf}$  της νιραπαρίμπης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ( $n = 8$ ) ήταν 1,56 (90% CI: 1,06, 2,30) φορές την  $AUC_{inf}$  της νιραπαρίμπης σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ( $n = 9$ ) μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 300 mg. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της νιραπαρίμπης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε τη  $C_{max}$  της νιραπαρίμπης ή την πρωτεϊνική δέσμευση της νιραπαρίμπης. Η φαρμακοκινητική της νιραπαρίμπης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### *Βάρος, ηλικία και φυλή*

Το αυξανόμενο βάρος βρέθηκε να αυξάνει τον όγκο κατανομής της νιραπαρίμπης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Δεν εντοπίστηκε επίδραση βάρους στην κάθαρση της νιραπαρίμπης ή στη συνολική έκθεση.

Ηλικία (εύρος 26 έως 91 ετών) δεν ήταν σημαντικός παράγοντας για την κάθαρση της νιραπαρίμπης ή τον όγκο κατανομής σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα μεταξύ των φυλών για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της νιραπαρίμπης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της νιραπαρίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Φαρμακολογία ασφάλειας

*In vitro*, η νιραπαρίμπη ανέστειλε τον μεταφορέα της ντοπαμίνης DAT σε επίπεδα συγκέντρωσης κάτω από τα επίπεδα έκθεσης στον άνθρωπο. Στους ποντικούς, εφάπαξ δόσεις της νιραπαρίμπης αύξησαν τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών στον φλοιό. Παρατηρήθηκε μειωμένη κινητική δραστηριότητα στη μία από δύο μελέτες μίας εφάπαξ δόσης σε ποντικούς. Η κλινική σχετικότητα αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση στη συμπεριφορά ή/και τις νευρολογικές παραμέτρους σε μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε επίμυες και σκύλους σε υπολογιζόμενα επίπεδα έκθεσης του ΚΝΣ παρόμοια με τα αναμενόμενα επίπεδα θεραπευτικής έκθεσης ή κάτω από αυτά.

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Μειωμένη σπερματογένεση παρατηρήθηκε σε επίμυες και σκύλους σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν κλινικά και ήταν σε μεγάλο μέρος αναστρέψιμα εντός 4 εβδομάδων από τον τερματισμό της χορήγησης των δόσεων.

#### Γονοτοξικότητα

Η νιραπαρίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε τεστ δοκιμασίας βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (Ames) αλλά ήταν κλαστογόνος σε *in vitro* δοκιμασία εκτροπής χρωμοσωμάτων σε θηλαστικά και σε μία *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε μυελό των οστών επίμυων. Αυτή η κλαστογονικότητα συμβαδίζει με τη γονιδιωματική αστάθεια που είναι το αποτέλεσμα της πρωτεύουσας φαρμακολογίας της νιραπαρίμπης και είναι ενδεικτική δυνατότητας γονοτοξικότητας στον άνθρωπο.

#### Αναπαραγωγική τοξικολογία

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη με τη νιραπαρίμπη.

#### Καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με τη νιραπαρίμπη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Στεαρικό μαγνήσιο

Μονοϋδρική λακτόζη

#### Κέλυφος καψακίου

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Ζελατίνη

Μπλε χρωστική Brilliant blue FCF (E 133)

Ερυθροσίνη (E 127)

Ταρτραζίνη (E 102)

#### Μελάني εκτύπωσης

Σελάκ (E 904)

Προπυλενογλυκόλη (E 1520)

Υδροξείδιο του καλίου (E 525)

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Υδροξείδιο του νατρίου (E 524)

Ποβιδόνη (E 1201)

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε πάνω από 30°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάρρητες κυψέλες μονάδων δόσης aclar/PVC/φύλλο αλουμινίου, σε κουτιά των 84 × 1, 56 × 1 και 28 × 1 σκληρών καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

12 Riverwalk

Citywest Business Campus

Dublin 24

Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1235/001

EU/1/17/1235/002

EU/1/17/1235/003

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Ιουλίου 2022

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Zejula 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίμπη.

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Το κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 34,7 mg μονοϋδρική λακτόζη (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Γκρι, ωοειδούς σχήματος (12 mm x 8 mm), επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με χαραγμένο το “100” στη μία πλευρά και το “Zejula” στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Zejula ενδείκνυται:

- για χρήση ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με προχωρημένο επιθηλιακό (σταδίου III και IV κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά την ολοκλήρωση χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα.
- για χρήση ως μονοθεραπεία για θεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, που παρουσιάζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Zejula πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Δοσολογία

##### *Θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής για τον καρκίνο των ωοθηκών*

Η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 200 mg (δύο δισκία των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, για ασθενείς με βάρος σώματος  $\geq 77$  kg και αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 150.000/\mu\text{L}$ , η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 300 mg (τρία δισκία των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.

##### *Θεραπεία συντήρησης για υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών*

Η δόση είναι τρία δισκία των 100 mg μία φορά ημερησίως, αντίστοιχα με συνολική ημερήσια δόση 300 mg.

Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να παίρνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Η χορήγηση πριν από την κατάκλιση είναι μία πιθανή μέθοδος διαχείρισης της ναυτίας.

Συνιστάται όπως η θεραπεία συνεχίζεται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή τοξικότητας.

#### *Παράλειψη της δόσης*

Εάν παραλειφθεί μία δόση, οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν την επόμενη δόση την κανονική προγραμματισμένη ώρα.

#### *Προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες*

Οι συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στους Πίνακες 1, 2 και 3.

Γενικά, συνιστάται όπως εν πρώτοις διακόπτεται η θεραπεία (αλλά όχι για διάστημα μεγαλύτερο των 28 συνεχόμενων ημερών) για να επιτραπεί στην ασθενή να ανανήψει από την ανεπιθύμητη ενέργεια και στη συνέχεια να επαναρχίσει στην ίδια δόση. Στην περίπτωση επανεμφάνισης της ανεπιθύμητης ενέργειας, συνιστάται προσωρινή διακοπή της θεραπείας και κατόπιν επανέναρξη της θεραπείας στη χαμηλότερη δόση. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμμένουν πέρα από την 28ήμερη διακοπή της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Zejula. Εάν οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι διαχειρίσιμες με αυτή τη στρατηγική διακοπής και μείωσης της δόσης, συνιστάται να τερματίζεται η χορήγηση του Zejula.

#### **Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες**

| Αρχικό επίπεδο δόσης     | 200 mg          | 300 mg                                            |
|--------------------------|-----------------|---------------------------------------------------|
| Πρώτη μείωση της δόσης   | 100 mg/ημέρα    | 200 mg/ημέρα (δύο δισκία των 100 mg)              |
| Δεύτερη μείωση της δόσης | Διακοπή Zejula. | 100 mg/ημέρα <sup>a</sup> (ένα δισκίο των 100 mg) |

<sup>a</sup> Εάν απαιτείται περαιτέρω μείωση της δόσης κάτω από τα 100 mg/ημέρα, το Zejula θα πρέπει να διακόπτεται.

#### **Πίνακας 2: Τροποποίηση της δόσης για μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες**

|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Μη αιματολογικές CTCAE $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες συσχετιζόμενες με τη θεραπεία όπου η προφύλαξη δεν θεωρείται εφικτή ή όπου η ανεπιθύμητη ενέργεια εμμένει παρά τη θεραπεία. | Πρώτη εκδήλωση: <ul style="list-style-type: none"><li>Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας.</li><li>Επανάναρξη του Zejula σε μειωμένο επίπεδο δόσης σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li></ul>                  |
|                                                                                                                                                                                           | Δεύτερη εκδήλωση: <ul style="list-style-type: none"><li>Το Zejula διακόπτεται για μέγιστο διάστημα 28 ημερών ή έως την υποχώρηση της ανεπιθύμητης ενέργειας.</li><li>Επανάναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση ή διακοπή της θεραπείας σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li></ul> |
| CTCAE $\geq$ Βαθμού 3 ανεπιθύμητη ενέργεια συσχετιζόμενη με τη θεραπεία διαρκείας πέραν των 28 ημερών ενώ στον ασθενή χορηγείται Zejula 100 mg/ημερησίως                                  | Η θεραπεία τερματίζεται.                                                                                                                                                                                                                                               |

CTCAE= Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες.

### Πίνακας 3: Τροποποίηση της δόσης για αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Κατά τη θεραπεία με Zejula έχουν παρατηρηθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ιδιαίτερα κατά την αρχική φάση της αγωγής. Επομένως, συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος (CBC) κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και η τροποποίηση της δόσης όπως αυτό χρειάζεται να γίνει. Μετά τον πρώτο μήνα, συνιστάται μηνιαία παρακολούθηση του πλήρους αιμοδιαγράμματος και στη συνέχεια να γίνεται περιοδικά (βλ. παράγραφο 4.4). Με βάση τις εργαστηριακές τιμές της κάθε ασθενούς, μπορεί να απαιτείται εβδομαδιαία παρακολούθηση και κατά τον δεύτερο μήνα. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες για τις οποίες απαιτείται μετάγγιση ή υποστήριξη με αιμοποιητικό αυξητικό παράγοντα                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"><li>• Για ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων <math>\leq 10.000/\mu\text{L}</math>, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση μετάγγισης αιμοπεταλίων. Εάν υφίστανται άλλοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία όπως για παράδειγμα συγχρόνηση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμακευτικών προϊόντων, να εξετάζεται η διακοπή αυτών των ουσιών ή/και μετάγγιση σε υψηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων.</li><li>• Επανέναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li></ul>                                                                                                                                           |
| Αριθμός αιμοπεταλίων $< 100.000/\mu\text{L}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Πρώτη εκδήλωση: <ul style="list-style-type: none"><li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li><li>• Επανέναρξη του Zejula στην ίδια ή μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1 με βάση την κλινική εκτίμηση.</li><li>• Εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι <math>&lt; 75.000/\mu\text{L}</math> οποτεδήποτε, επανέναρξη σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li></ul>                                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Δεύτερη εκδήλωση: <ul style="list-style-type: none"><li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός αιμοπεταλίων επιστρέψει στο <math>\geq 100.000/\mu\text{L}</math>.</li><li>• Επανέναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li><li>• Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν έχει επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης, ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως</li></ul>                                                          |
| Ουδετερόφιλα $< 1.000/\mu\text{L}$ ή Αιμοσφαιρίνη $< 8 \text{ g/dL}$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Διακοπή του Zejula για κατά το μέγιστο 28 ημέρες και παρακολούθηση του αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως έως ότου ο αριθμός των ουδετεροφίλων επιστρέψει στο <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math> ή της αιμοσφαιρίνης στο <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math>.</li><li>• Επανέναρξη του Zejula σε μειωμένη δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.</li><li>• Τερματίζεται η χορήγηση του Zejula εάν τα ουδετερόφιλα ή/και η αιμοσφαιρίνη δεν έχουν επιστρέψει σε αποδεκτά επίπεδα εντός 28 ημερών από την περίοδο διακοπής της δόσης ή εάν η ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μείωση της δόσης σε 100 mg μία φορά ημερησίως.</li></ul> |
| Επιβεβαιωμένη διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) ή οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΑ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Τερματίζεται μόνιμα το Zejula.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

Θεραπεία συντήρησης του υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος

Περίπου 25% των ασθενών στη μελέτη NOVA είχαν βάρος κάτω των 58 kg και περίπου 25% των ασθενών είχαν βάρος μεγαλύτερο των 77 kg. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 3 ή 4 ήταν μεγαλύτερη ανάμεσα σε ασθενείς με χαμηλό βάρος σώματος (78%) παρά σε ασθενείς με υψηλό βάρος σώματος (53%). Μόνο 13% των ασθενών με χαμηλό βάρος σώματος παρέμειναν στη δόση των 300 mg πέρα από τον Κύκλο 3. Μπορεί να εξετάζεται δόση έναρξης 200 mg για ασθενείς με βάρος κάτω των 58 kg.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένες ασθενείς ( $\geq 65$  ετών). Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας.

#### *Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η χρήση σε αυτές τις ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

#### *Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (είτε ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)  $>$  ανώτερο όριο φυσιολογικής (ULN) και ολική χολερυθρίνη (TB)  $\leq$  ULN ή οποιαδήποτε AST και TB  $> 1,0 \times - 1,5 \times$  ULN). Για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (οποιαδήποτε AST και TB  $> 1,5 \times - 3 \times$  ULN) η συνιστώμενη αρχική δόση του Zejula είναι 200 mg άπαξ ημερησίως. Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (οποιαδήποτε AST και TB  $> 3 \times$  ULN). Η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς απαιτεί προσοχή (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά τη Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα της Ανατολικής Ακτής των ΗΠΑ (ECOG) 2 έως 4*

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 2 έως 4.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της νιραπαρίμπης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Zejula χορηγείται από το στόμα.

Συνιστάται τα δισκία Zejula να λαμβάνονται χωρίς τροφή (τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα) ή με ελαφρά γεύματα (βλ. παράγραφο 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Ασθενείς με χαμηλότερο σωματικό βάρος ή χαμηλότερο αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοπενίας Βαθμού 3+ (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστώνται εξετάσεις πλήρους αιμοδιαγράμματος εβδομαδιαίως για τον πρώτο μήνα, στη συνέχεια μηνιαία παρακολούθηση για τους επόμενους 10 μήνες θεραπείας και στη συνέχεια περιοδικά για παρακολούθηση των ασθενών για κλινικά σημαντικές μεταβολές στις όποιες αιματολογικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Εάν μία ασθενής αναπτύξει βαριάς μορφής εμμένουσα αιματολογική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της πανκυτταροπενίας, η οποία δεν υποχωρήσει εντός 28 ημερών μετά τη διακοπή, η θεραπεία με Zejula θα πρέπει να τερματίζεται.

Λόγω του κινδύνου θρομβοπενίας, αντιπηκτικά και φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τον αριθμό θρομβοκυττάρων πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία

Έχουν παρατηρηθεί περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΜΔΣ/ΟΜΛ), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με θανατηφόρο αποτέλεσμα, σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού με Zejula σε κλινικές μελέτες και μετεγκριτικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε κλινικές δοκιμές η διάρκεια της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς προτού αναπτυχθεί ΜΔΣ/ΟΜΛ κυμαινόταν από 0,5 μήνες έως > 4,9 έτη. Οι περιπτώσεις ήταν χαρακτηριστικές δευτεροπαθών ΜΔΣ/ΟΜΛ συσχετιζόμενων με θεραπεία για τον καρκίνο. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει σχήματα χημειοθεραπείας με περιεχόμενο πλατίνας και πολλές είχαν επίσης λάβει και άλλους παράγοντες προκαλούντες ζημιά στο DNA καθώς και ακτινοθεραπεία. Μερικές ασθενείς είχαν ιστορικό καταστολής του μυελού των οστών. Στη μελέτη η συχνότητα εμφάνισης MDS/AML ήταν υψηλότερη στην κοόρτη gBRCAmut (7,4%) από ό,τι στην κοόρτη χωρίς gBRCAmut (1,7%).

Σε υποψία ΜΔΣ/ΟΜΛ ή παρατεταμένων αιματολογικών τοξικοτήτων, η ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε αιματολόγο για περαιτέρω αξιολόγηση. Εάν επιβεβαιωθεί ΜΔΣ/ΟΜΛ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zejula, η θεραπεία θα πρέπει να τερματισθεί και η ασθενής να λάβει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

#### Υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης

Με τη χρήση Zejula έχει αναφερθεί υπέρταση, συμπεριλαμβανομένης και υπερτασικής κρίσης (βλ. παράγραφο 4.8). Προ-υπάρχουσα υπέρταση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας με Zejula. Κατά τη θεραπεία με Zejula, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται τουλάχιστον εβδομαδιαίως για δύο μήνες, στη συνέχεια να παρακολουθείται μηνιαίως για το πρώτο έτος και στη συνέχεια περιοδικά. Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για κατάλληλους ασθενείς με οδηγίες να επικοινωνήσουν με τον επαγγελματία υγείας σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Θα πρέπει να πραγματοποιείται ιατρική διαχείριση της υπέρτασης με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα καθώς επίσης και ρύθμιση της δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.2), εάν αυτό απαιτείται. Κατά το κλινικό πρόγραμμα, λήφθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης την Ημέρα 1 του κάθε 28ήμερου κύκλου ενώ η ασθενής συνέχισε να παίρνει Zejula. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η υπέρταση ελέγχθηκε επαρκώς με τη χρήση συμβατικής αντιυπερτασικής θεραπευτικής αγωγής με ή χωρίς προσαρμογή της δόσης του Zejula (βλ. παράγραφο 4.2). Το Zejula θα πρέπει να τερματίζεται στην περίπτωση υπερτασικής κρίσης ή εάν ιατρικώς σημαντική υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με αντιυπερτασική αγωγή.

#### Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Υπήρξαν αναφορές για PRES σε ασθενείς που έλαβαν Zejula (βλ. παράγραφο 4.8). Το PRES είναι μια σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή που μπορεί να παρουσιαστεί με ταχέως εξελισσόμενα συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις, κεφαλαλγία, αλλοιωμένη ψυχική κατάσταση, οπτική διαταραχή ή φλοιώδης τύφλωση, με ή χωρίς σχετική υπέρταση. Η διάγνωση του PRES απαιτεί

επιβεβαίωση μέσω απεικόνισης εγκεφάλου, κατά προτίμηση απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (MRI).

Σε περίπτωση PRES, συνιστάται η διακοπή του Zejula και η θεραπεία συγκεκριμένων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης. Η ασφάλεια της επανέναρξης της θεραπείας με Zejula σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως εμφανίσει PRES δεν είναι γνωστή.

#### Κύηση/αντισύλληψη

Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση ή σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν επιθυμούν να κάνουν χρήση πολύ αποτελεσματικής μεθόδου αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης Zejula (βλ. παράγραφο 4.6). Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα μπορούσαν να είχαν αυξημένη έκθεση στη νιραπαρίμπη με βάση δεδομένα από ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

#### Λακτόζη

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Zejula περιέχουν μονοϋδρική λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Ο συνδυασμός νιραπαρίμπης με εμβόλια ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες δεν έχει μελετηθεί.

Τα δεδομένα για τη νιραπαρίμπη σε συνδυασμό με κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι περιορισμένα. Επομένως, απαιτείται προσοχή εάν η νιραπαρίμπη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εμβόλια, ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή άλλα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

#### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με τη νιραπαρίμπη.

#### Επίδραση της νιραπαρίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Επαγωγή των CYP1A2*

*In vitro*, η νιραπαρίμπη επάγει το CYP1A2. Επομένως, συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίμπη συνδυάζεται με δραστικές ουσίες ο μεταβολισμός των οποίων εξαρτάται από το CYP1A2 και, ιδιαίτερα, εκείνες που έχουν στενό θεραπευτικό φάσμα (π.χ. κλοζαπίνη, θεοφυλλίνη και ροπινιρόλη).

##### *Αναστολή των μεταφορέων εκροής [P- γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP), και MATE1/2K]*

*In vitro*, η νιραπαρίμπη είναι ένας αναστολέας της P-gp. Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η νιραπαρίμπη μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση άλλων φαρμάκων που μεταφέρονται από την P-gp και είναι ευαίσθητα στην αναστολή της εντερικής P-gp (π.χ. ετεξιλική δαβιγατράνη).

*In vitro*, η νιραπαρίμπη είναι ένας αναστολέας της BCRP. Μια κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με υποστρώματα BCRP δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επομένως συνιστάται προσοχή όταν η νιραπαρίμπη

συνδυάζεται με υποστρώματα της BCRP (π.χ ιρινοτεκάνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και μεθοτρεξάτη) λόγω του κινδύνου αυξημένης συστηματικής έκθεσης.

Η νιραπαρίμπη είναι αναστολέας των MATE1 και -2K *in vitro*. Οι συγκεντρώσεις της μετορμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν όταν χορηγείται ταυτόχρονα με νιραπαρίμπη. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της γλυκαιμίας κατά την έναρξη ή τη διακοπή της νιραπαρίμπης σε ασθενείς που λαμβάνουν μετορμίνη. Ίσως χρειαστεί προσαρμογή της δόσης της μετορμίνης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη στις γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να μένουν έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία και δεν θα πρέπει να είναι έγκυες κατά την έναρξη της θεραπείας. Πριν τη θεραπεία θα πρέπει να γίνεται τεστ εγκυμοσύνης σε όλες τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης του Zejula.

##### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση της νιραπαρίμπης στις έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν γίνει μελέτες αναπαραγωγής και τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ζώα. Με βάση, όμως, το μηχανισμό δράσης της, η νιραπαρίμπη θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένων και τερατογόνων ενεργειών και ενεργειών θανατηφόρων για το έμβρυο, όταν χορηγηθεί σε έγκυες γυναίκες.

Το Zejula δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η νιραπαρίμπη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά την διάρκεια χορήγησης του Zejula και για ένα μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης (βλ. παράγραφο 4.3).

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε επίμυες και σκύλους παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση της σπερματογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Zejula έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ασθενείς που λαμβάνουν Zejula μπορεί να εκδηλώσουν εξασθένιση, κόπωση, ζάλη ή δυσκολίες συγκέντρωσης. Ασθενείς που εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να είναι προσεκτικές όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών που σημειώθηκαν σε  $\geq 10\%$  των 851 ασθενών που έπαιρναν μονοθεραπεία με Zejula στις μελέτες PRIMA (αρχική δόση 200 mg ή 300 mg) και NOVA συγκεντρωτικά ήταν ναυτία, αναιμία, θρομβοπενία, κόπωση, δυσκοιλιότητα, έμετος, κεφαλαλγία,

αϋπνία, μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, ουδετεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, διάρροια, δύσπνοια, υπέρταση, εξασθένιση, ζάλη, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, βήχας, αρθραλγία, οσφυαλγία, μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και εξάψεις.

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες > 1% (συχνότητες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία) ήταν θρομβοπενία και αναιμία.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν προσδιοριστεί με βάση κλινικές μελέτες και μετεγκριτική επιτήρηση σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με Zejula (βλ. Πίνακα 4).

Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών που παρήχθησαν από τις μελέτες PRIMA και NOVA (σταθερή αρχική δόση 300 mg/ημέρα) όπου η έκθεση του ασθενή είναι γνωστή και προσδιορίζονται ως εξής:

Πολύ συχνές:  $\geq 1/10$

Συχνές:  $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$

Όχι συχνές:  $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$

Σπάνιες:  $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$

Πολύ σπάνιες:  $< 1/10.000$

Εντός της κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά βαρύτητας.

#### **Πίνακας 4: Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών**

| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>                                                     | <b>Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE</b>                                                                                           | <b>Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE</b>                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                                            | <b>Πολύ συχνές</b><br>Λοίμωξη του ουροποιητικού<br><b>Συχνές</b><br>Βρογχίτιδα, επιπεφυκίτιδα                                         | <b>Όχι συχνές</b><br>Λοίμωξη του ουροποιητικού, βρογχίτιδα                                                                                               |
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα(περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες) | <b>Συχνές</b><br>Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία <sup>a</sup>                                                    | <b>Συχνές</b><br>Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία <sup>a</sup>                                                                       |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος                                    | <b>Πολύ συχνές</b><br>Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, λευκοπενία<br><b>Όχι συχνές</b><br>Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία | <b>Πολύ συχνές</b><br>Θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία<br><b>Συχνές</b><br>Λευκοπενία<br><b>Όχι συχνές</b><br>Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                                              | <b>Συχνές</b><br>Υπερευαισθησία <sup>b</sup>                                                                                          | <b>Όχι συχνές</b><br>Υπερευαισθησία                                                                                                                      |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές                                                | <b>Πολύ συχνές</b><br>Μειωμένη όρεξη<br><b>Συχνές</b><br>Υποκαλιαιμία                                                                 | <b>Συχνές</b><br>Υποκαλιαιμία<br><b>Όχι συχνές</b><br>Μειωμένη όρεξη                                                                                     |
| Ψυχιατρικές διαταραχές                                                                | <b>Πολύ συχνές</b><br>Αϋπνία<br><b>Συχνές</b><br>Άγχος, κατάθλιψη, γνωστική έκπτωση <sup>c</sup><br><b>Όχι συχνές</b><br>Σύγχυση      | <b>Όχι συχνές</b><br>Αϋπνία, άγχος, κατάθλιψη, σύγχυση                                                                                                   |

| <b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>                                | <b>Συχνότητα όλων των βαθμών κατά CTCAE</b>                                                                                                                                                                                              | <b>Συχνότητα βαθμού 3 ή 4 κατά CTCAE</b>                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                               | <b>Πολύ συχνές</b><br>Κεφαλαλγία, ζάλη<br><b>Συχνές</b><br>Δυσγευσία<br><b>Σπάνιες</b><br>Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) <sup>a</sup>                                                                             | <b>Όχι συχνές</b><br>Κεφαλαλγία                                                                                                                                                                                   |
| Καρδιακές διαταραχές                                             | <b>Πολύ συχνές</b><br>Αίσθημα παλμών<br><b>Συχνές</b><br>Ταχυκαρδία                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                   |
| Αγγειακές διαταραχές                                             | <b>Πολύ συχνές</b><br>Υπέρταση<br><b>Σπάνιες</b><br>Υπερτασική κρίση                                                                                                                                                                     | <b>Συχνές</b><br>Υπέρταση                                                                                                                                                                                         |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου  | <b>Πολύ συχνές</b><br>Δύσπνοια, βήχας, ρινοφαρυγγίτιδα<br><b>Συχνές</b><br>Επίσταξη<br><b>Όχι συχνές</b><br>Πνευμονίτιδα                                                                                                                 | <b>Όχι συχνές</b><br>Δύσπνοια, επίσταξη, πνευμονίτιδα                                                                                                                                                             |
| Γαστρεντερικές διαταραχές                                        | <b>Πολύ συχνές</b><br>Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία<br><b>Συχνές</b><br>Ξηροστομία, κοιλιακή διάταση, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα                                                          | <b>Συχνές</b><br>Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος<br><b>Όχι συχνές</b><br>Διάρροια, δυσκοιλιότητα, φλεγμονή των βλεννογόνων, στοματίτιδα, ξηροστομία                                                                |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  | <b>Συχνές</b><br>Φωτοευαισθησία, εξάνθημα                                                                                                                                                                                                | <b>Όχι συχνές</b><br>Φωτοευαισθησία, εξάνθημα                                                                                                                                                                     |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | <b>Πολύ συχνές</b><br>Οσφυαλγία, αρθραλγία<br><b>Συχνές</b><br>Μυαλγία                                                                                                                                                                   | <b>Όχι συχνές</b><br>Οσφυαλγία, αρθραλγία, μυαλγία                                                                                                                                                                |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης            | <b>Πολύ συχνές</b><br>Κόπωση, εξασθένιση<br><b>Συχνές</b><br>Περιφερικό οίδημα                                                                                                                                                           | <b>Συχνές</b><br>Κόπωση, εξασθένιση                                                                                                                                                                               |
| Παρακλινικές εξετάσεις                                           | <b>Συχνές</b><br>Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της κρεατινίνης αίματος, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος, μείωση βάρους | <b>Συχνές</b><br>Αύξηση της γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT)<br><b>Όχι συχνές</b><br>Αύξηση ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος |

CTCAE=Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα, έκδοση 4.02.

<sup>a</sup> Βάσει δεδομένων κλινικής δοκιμής με νιραπαρίμπη. Αυτό δεν περιορίζεται στη βασική μελέτη μονοθεραπείας ENGOT-OV16.

<sup>b</sup> Περιλαμβάνει υπερευαισθησία, φαρμακευτική υπερευαισθησία, αναφυλακτική αντίδραση, φαρμακευτικό εξάνθημα, αγγειοοίδημα και κνίδωση.

<sup>c</sup> Περιλαμβάνει εξασθένηση της μνήμης, δυσκολίες συγκέντρωσης.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula 200 mg βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, ήταν παρόμοιας ή χαμηλότερης συχνότητας σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg (Πίνακας 4).

Βλέπε παρακάτω για συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα της θρομβοπενίας, της αναιμίας και της ουδετεροπενίας.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία) ανάμεσά τους και κλινικές διαγνώσεις ή/και εργαστηριακά ευρήματα γενικά εκδηλώθηκαν στα αρχικά στάδια της θεραπείας με νιραπαρίμπη με τη συχνότητα να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.

Στις NOVA και PRIMA, οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για θεραπεία με Zejula είχαν τις εξής αιματολογικές παραμέτρους στην έναρξη: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)  $\geq 1.500$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$ , αιμοπετάλια  $\geq 100.000$  κύτταρα/ $\mu\text{L}$  και αιμοσφαιρίνη  $\geq 9$  g/dL (NOVA) ή  $\geq 10$  g/dL (PRIMA) πριν από τη θεραπεία. Στο κλινικό πρόγραμμα, οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιμετωπίστηκαν με εργαστηριακή παρακολούθηση και τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Στη μελέτη PRIMA σε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε αρχική δόση Zejula βάσει του σωματικού βάρους ή του αριθμού αιμοπεταλίων στην έναρξη, Βαθμού  $\geq 3$  η θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία μειώθηκαν από 48% στο 21%, από 36% στο 23% και από 24% στο 15% αντίστοιχα σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών στις οποίες χορηγήθηκε σταθερή αρχική δόση 300 mg. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας, αναιμίας και ουδετεροπενίας στο 3%, 3% και 2% των ασθενών, αντίστοιχα.

#### *Θρομβοπενία*

Στη μελέτη PRIMA, 39% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 θρομβοπενία σε σύγκριση με το 0,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 22 ημερών (εύρος: 15 έως 335 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 6 ημερών (εύρος: 1 έως 374 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω θρομβοπενίας στο 4% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Στη μελέτη NOVA, περίπου το 60% των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και το 34% των ασθενών εκδήλωσαν θρομβοπενία Βαθμού 3/4. Σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων κατά την έναρξη της μελέτης μικρότερο από  $180 \times 10^9/\text{L}$ , σημειώθηκε θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 76% και 45% των ασθενών αντιστοίχως. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της θρομβοπενίας ανεξαρτήτως βαθμού και θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 22 και 23 μέρες αντιστοίχως. Η συχνότητα νέων περιστατικών θρομβοπενίας μετά την εφαρμογή εντατικών τροποποιήσεων στη δοσολογία κατά τους πρώτους δύο μήνες της θεραπείας από τον Κύκλο 4 ήταν 1,2%. Η μέση διάρκεια περιστατικών θρομβοπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 23 μέρες και η μέση διάρκεια θρομβοπενίας Βαθμού 3/4 ήταν 10 μέρες. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Zejula και οι οποίες αναπτύσσουν θρομβοπενία μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της θρομβοπενίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση και μετάγγιση αιμοπεταλίων όπου αυτό ήταν αρμόζον (βλ. παράγραφο 4.2). Τερματισμός της θεραπείας λόγω περιστατικών θρομβοπενίας (θρομβοπενία και μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων) έγινε σε περίπου 3 % των ασθενών.

Στη NOVA, το 13%(48/376) των ασθενών εμφάνισαν αιμορραγία με ταυτόχρονη θρομβοπενία. Όλα τα συμβάντα αιμορραγίας με ταυτόχρονη θρομβοπενία ήταν Βαθμού 1 ή 2 ως προς τη βαρύτητα, εκτός από ένα συμβάν Βαθμού 3 πετέχειας και αιματώματος που παρατηρήθηκε ταυτόχρονα με

σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια πανκυτταροπενίας. Θρομβοπενία εμφανίστηκε συχνότερα στις ασθενείς που είχαν αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων χαμηλότερο από  $180 \times 10^9/L$ . Περίπου το 76% των ασθενών με χαμηλότερο αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ( $< 180 \times 10^9/L$ ) οι οποίες έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν θρομβοπενία οποιουδήποτε βαθμού και το 45% των ασθενών εμφάνισαν Βαθμού 3/4 θρομβοπενία. Πανκυτταροπενία παρατηρήθηκε σε  $< 1\%$  των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

#### *Αναιμία*

Στη μελέτη PRIMA, 31% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 αναιμία σε σύγκριση με 2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 80 ημερών (εύρος: 15 έως 533 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 7 ημερών (εύρος: 1 έως 119 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω αναιμίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Στη μελέτη NOVA, περίπου 50% των ασθενών εκδήλωσαν αναιμία οποιουδήποτε βαθμού και 25% εκδήλωσαν αναιμία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της αναιμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 42 μέρες και 85 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια αναιμίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 63 μέρες, και 8 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Αναιμία οποιουδήποτε βαθμού μπορεί να εμμένει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Zejula. Στο κλινικό πρόγραμμα, η διαχείριση της αναιμίας γινόταν με εργαστηριακή παρακολούθηση, δοσολογική τροποποίηση (βλ. παράγραφο 4.2) και όπου αυτό άρμοζε με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η θεραπεία λόγω αναιμίας τερματίστηκε σε 1 % των ασθενών.

#### *Ουδετεροπενία*

Στη μελέτη PRIMA, 21% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula εμφάνισαν Βαθμού 3-4 ουδετεροπενία σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 29 ημερών (εύρος: 15 έως 421 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 8 ημερών (εύρος: 1 έως 42 ημέρες). Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω ουδετεροπενίας στο 2% των ασθενών που λάμβαναν νιραπαρίμπη.

Στη μελέτη NOVA, περίπου 30% των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία οποιουδήποτε βαθμού και 20% των ασθενών εκδήλωσαν ουδετεροπενία Βαθμού 3/4. Ο μέσος χρόνος έως την έναρξη της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 27 μέρες, και 29 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Η μέση διάρκεια της ουδετεροπενίας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 26 μέρες και 13 μέρες για περιστατικά Βαθμού 3/4. Επιπλέον χορηγήθηκε παράγοντας διέγερσης αποικιών των κοκκιοκυττάρων (G-CSF) σε περίπου 6% των ασθενών οι οποίες ελάμβαναν θεραπεία με νιραπαρίμπη ως ταυτόχρονη θεραπεία για ουδετεροπενία. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω περιστατικών ουδετεροπενίας σε 2% των ασθενών.

#### *Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/Οξεία μυελογενής λευχαιμία*

Σε κλινικές μελέτες, ΜΔΣ/ΟΜΛ εμφανίστηκε στο 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula, με το 41% των περιπτώσεων να έχει θανατηφόρο έκβαση. Η συχνότητα ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών που είχαν λάβει 2 ή περισσότερες γραμμές προηγούμενης χημειοθεραπείας με πλατίνα και με *gBRCAmut* μετά από 75 μήνες παρακολούθησης επιβίωσης. Όλες οι ασθενείς είχαν πιθανούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη ΜΔΣ/ΟΜΛ, καθώς είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με παράγοντες πλατίνας. Πολλές είχαν επίσης λάβει άλλους παράγοντες που βλάπτουν το DNA και ακτινοθεραπεία. Η πλειονότητα των αναφορών ήταν σε φορείς *gBRCAmut*. Μερικές ασθενείς είχαν ιστορικό προηγούμενου καρκίνου ή καταστολής του μυελού των οστών.

Στην PRIMA, η συχνότητα εμφάνισης ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν 2,3% σε ασθενείς που έλαβαν Zejula και 1,6% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο με παρακολούθηση 74 μηνών.

Στη NOVA, σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών που είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας με πλατίνα, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν 3,8% σε ασθενείς που έλαβαν Zejula και 1,7% σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο με παρακολούθηση 75 μήνες. Στις κοόρτες *gBRCAmut* και μη *gBRCAmut*, η συχνότητα εμφάνισης ΜΔΣ/ΟΜΛ ήταν 7,4% και 1,7% σε ασθενείς που έλαβαν Zejula και 3,1% και 0,9% σε ασθενείς που

έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

#### Υπέρταση

Στη μελέτη PRIMA, Βαθμού 3-4 υπέρταση εμφανίστηκε σε 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Zejula σε σύγκριση με 1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με διάμεσο χρονικό διάστημα από την πρώτη δόση έως την πρώτη εκδήλωση 50 ημερών (εύρος: 1 έως 589 ημέρες) και διάμεση διάρκεια 12 ημερών (εύρος: 1 έως 61 ημέρες). Καμία ασθενής δεν διέκοψε το Zejula λόγω υπέρτασης.

Στη μελέτη NOVA, υπέρταση οποιουδήποτε βαθμού σημειώθηκε σε 19,3% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Zejula. Υπέρταση Βαθμού 3/4 σημειώθηκε σε 8,2% των ασθενών. Η διαχείριση της υπέρτασης έγινε εύκολα με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η θεραπεία τερματίστηκε λόγω υπέρτασης σε < 1% των ασθενών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχει ειδική θεραπευτική αγωγή στην περίπτωση υπερδοσολογίας με Zejula και δεν έχουν εξακριβωθεί τα συμπτώματα υπερδοσολογίας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ιατροί θα πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και συμπτωματική αντιμετώπιση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XK02.

#### Μηχανισμός δράσης και φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η νιραπαρίμπη είναι αναστολέας των ενζύμων PARP (PARP-1 και PARP-2) της πολυμεράσης της πολυ-αδενοδιφωσφορικής ριβόζης (ADP-ribose), τα οποία παίζουν ένα ρόλο στην αποκατάσταση του DNA. Μελέτες *in vitro* έχουν καταδείξει ότι η κυτταροτοξικότητα η προκαλούμενη από τη νιραπαρίμπη μπορεί να συνεπάγεται την αναστολή της ενζυματικής δράσης των PARP και τον αυξανόμενο σχηματισμό συμπλόκων PARP-DNA με αποτέλεσμα ζημιά στο DNA, απόπτωση και το θάνατο κυττάρων. Παρατηρήθηκε αυξημένη κυτταροτοξικότητα προκαλούμενη από τη νιραπαρίμπη σε σειρές κυττάρων όγκων με ή χωρίς ανεπάρκεια στα κατασταλτικά γονίδια όγκων 1 και 2 του καρκίνου του μαστού (BRCA). Σε ορθότοπους όγκους ξενομοσχέυματος (PDX) που προήλθαν από ασθενείς με υψηλού βαθμού ορώδη καρκίνο των ωοθηκών, που αναπτύχθηκαν σε ποντικούς η νιραπαρίμπη έχει επιδειχθεί να μειώνει την ανάπτυξη του όγκου σε μεταλλαγμένο BRCA 1 και 2, BRCA wild-type αλλά με ανεπάρκεια ομολόγου ανασυνδυασμού (HR) και σε όγκους που είναι BRCA wild-type και χωρίς ανιχνεύσιμη ανεπάρκεια HR.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### Θεραπεία συντήρησης πρώτης γραμμής για τον καρκίνο των ωοθηκών

Η PRIMA ήταν μία Φάσης 3, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία οι ασθενείς (n=733) που είχαν πλήρη ή μερική ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε λήψη νιραπαρίμπης ή αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη PRIMA ξεκίνησε με αρχική δόση 300 mg ημερησίως σε 475 ασθενείς (εκ των οποίων 317 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της νιραπαρίμπης και 158 τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) σε συνεχείς κύκλους των 28 ημερών. Η αρχική δόση στη μελέτη PRIMA άλλαξε με την Τροποποίηση 2 του Πρωτοκόλλου. Από εκείνο το σημείο και πέρα, στις ασθενείς με βάρος σώματος στην έναρξη  $\geq 77$  kg και αριθμό αιμοπεταλίων στην έναρξη  $\geq 150.000/\mu\text{L}$  χορηγήθηκε νιραπαρίμπη 300 mg (n=34) ή εικονικό φάρμακο ημερησίως (n = 21), ενώ στις ασθενείς με βάρος σώματος στην έναρξη  $< 77$  kg ή αριθμό αιμοπεταλίων στην έναρξη  $< 150.000/\mu\text{L}$  χορηγήθηκε νιραπαρίμπη 200 mg (n = 122) ή εικονικό φάρμακο ημερησίως (n = 61).

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα με ή χωρίς χειρουργική επέμβαση. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν εντός 12 εβδομάδων από την πρώτη ημέρα του τελευταίου κύκλου χημειοθεραπείας. Τα άτομα είχαν θεραπεία με  $\geq 6$  και  $\leq 9$  κύκλους θεραπείας με βάση την πλατίνα. Μετά από μεσοδιαστήματα χειρουργικής επέμβασης, τα άτομα είχαν  $\geq 2$  μετεγχειρητικούς κύκλους θεραπείας με βάση την πλατίνα. Οι ασθενείς που είχαν λάβει μπεβασιζουμάμπη μαζί με τη χημειοθεραπεία αλλά δεν μπορούσαν να λάβουν μπεβασιζουμάμπη ως θεραπεία συντήρησης δεν αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία αναστολέα PARP (PARPi), συμπεριλαμβανομένης της νιραπαρίμπης. Οι ασθενείς που έλαβαν νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε δευτερογενή ενδιάμεση κυτταρομειωτική χειρουργική επέμβαση μπορούσαν να έχουν ορατή υπολειμματική ή μη υπολειμματική νόσο. Οι ασθενείς με νόσο Σταδίου III που είχαν πλήρη κυτταρομείωση (δηλ., απουσία ορατής υπολειμματικής νόσου) μετά την πρωτογενή χειρουργική επέμβαση κυτταρομείωσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε με βάση την καλύτερη ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής με πλατίνα (πλήρης ανταπόκριση έναντι μερικής ανταπόκρισης), τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία (NACT) (Ναι ή Όχι) και την κατάσταση ως προς την ανεπάρκεια του ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD) [θετικότητα (ανεπάρκεια HR) ή αρνητικότητα (επάρκεια HR) ή απροσδιόριστη κατάσταση]. Ο έλεγχος για HRD διενεργήθηκε μέσω της δοκιμασίας HRD σε καρκινικό ιστό που είχε ληφθεί κατά το χρόνο της αρχικής διάγνωσης. Τα επίπεδα CA-125 πρέπει να βρίσκονται στο φυσιολογικό εύρος (ή μείωση του CA-125 κατά  $> 90\%$ ) κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρώτης γραμμής της ασθενούς και να είναι σταθερά για τουλάχιστον 7 ημέρες.

Οι ασθενείς ξεκίνησαν τη θεραπεία την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 (K1/H1) με χορήγηση νιραπαρίμπης 200 ή 300 mg ή αντίστοιχου εικονικού φαρμάκου ημερησίως σε συνεχείς κύκλους των 28 ημερών. Επισκέψεις στην κλινική πραγματοποιούνταν σε κάθε κύκλο (4 εβδομάδες  $\pm$  3 ημέρες).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), όπως προσδιορίστηκε βάσει τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής επανεξέτασης (BICR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, έκδοση 1.1. Ο έλεγχος της PFS διεξήχθη ιεραρχικά: πρώτα στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στη συνέχεια στο συνολικό πληθυσμό. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν την PFS μετά την πρώτη επακόλουθη θεραπεία (PFS2) και τη συνολική επιβίωση (OS) (Πίνακας 5). Η διάμεση ηλικία ήταν 62 έτη στις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με νιραπαρίμπη (εύρος 32 έως 85 έτη) ή εικονικό φάρμακο (εύρος 33 έως 88 έτη). Ογδόντα εννέα τις εκατό όλων των ασθενών ήταν λευκές. Το εξήντα εννέα τις εκατό των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με νιραπαρίμπη και το 71% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο είχαν ECOG 0 στην έναρξη της μελέτης. Στο συνολικό πληθυσμό, το 65% των ασθενών είχαν νόσο Σταδίου III και το 35% είχαν νόσο Σταδίου IV. Στο συνολικό πληθυσμό, η κύρια θέση του όγκου στις περισσότερες ασθενείς ( $\geq 80\%$ ) ήταν η ωοθήκη. οι περισσότερες ασθενείς ( $> 90\%$ ) είχαν όγκους με ορολογική ιστολογία. Το εξήντα επτά τις εκατό των ασθενών έλαβαν NACT. Το εξήντα εννέα τις εκατό των ασθενών είχαν πλήρη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με βάση την πλατίνα. Συνολικά, 6 ασθενείς στην ομάδα του Zejula είχαν λάβει μπεβασιζουμάμπη ως προηγούμενη θεραπεία για τον καρκίνο των ωοθηκών.

Στη μελέτη PRIMA καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS στις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με νιραπαρίμπη, έναντι του εικονικού φαρμάκου, στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στο συνολικό πληθυσμό (Πίνακας 5 και Σχήματα 1 και 2). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα για την τελική ανάλυση των δεδομένων της OS παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

**Πίνακας 5: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα – PRIMA**

|                                                               | Πληθυσμός με ανεπάρκεια HR |                                | Συνολικός πληθυσμός  |                                |
|---------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|
|                                                               | Zejula<br>(N=247)          | Εικονικό<br>φάρμακο<br>(N=126) | Zejula<br>(N=487)    | Εικονικό<br>φάρμακο<br>(N=246) |
| Πρωτεύον καταληκτικό<br>σημείο (προσδιορίστηκε<br>βάσει BICR) |                            |                                |                      |                                |
| Διάρμεση PFS, μήνες<br>(95% CI)                               | 21,9<br>(19,3, NE)         | 10,4<br>(8,1,<br>12,1)         | 13,8<br>(11,5, 14,9) | 8,2<br>(7,3, 8,5)              |
| Αναλογία κινδύνου<br>(95% CI)                                 | 0,43<br>(0,31, 0,59)       |                                | 0,62<br>(0,50, 0,76) |                                |
| Τιμή p                                                        | <0,0001                    |                                | <0,0001              |                                |
| Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία <sup>a, b, c</sup>            |                            |                                |                      |                                |
| Διάρμεση PFS2, μήνες<br>(95% CI)                              | 43,4<br>(37,2, 54,1)       | 39,3<br>(30,3, 55,7)           | 30,1<br>(27,1, 33,1) | 27,6<br>(24,2, 33,1)           |
| Αναλογία κινδύνου<br>(95% CI)                                 | 0,87<br>(0,66, 1,17)       |                                | 0,96<br>(0,79, 1,17) |                                |
| Διάρμεση OS, μήνες <sup>d</sup><br>(95% CI)                   | 71,9<br>(55,5, NE)         | 69,8<br>(51,6, NE)             | 46,6<br>(43,7, 52,8) | 48,8<br>(43,1, 61,0)           |
| Αναλογία κινδύνου<br>(95% CI)                                 | 0,95<br>(0,70, 1,29)       |                                | 1,01<br>(0,84, 1,23) |                                |

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, NE = μη αξιολογήσιμο, PFS2 = PFS μετά την πρώτη επακόλουθη θεραπεία, OS = συνολική επιβίωση.

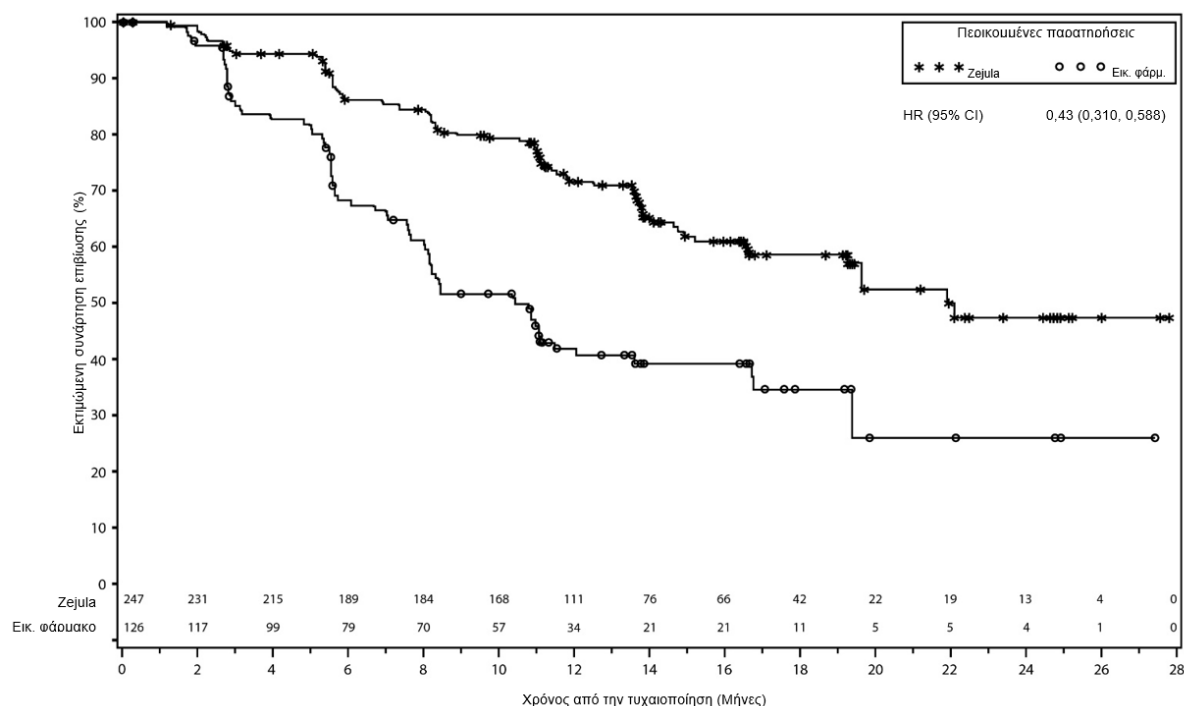
<sup>a</sup> Τα δεδομένα βασίζονται στην τελική ανάλυση.

<sup>b</sup> Στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στον συνολικό πληθυσμό, το 15,8% και 11,7% των ασθενών στο σκέλος του Zejula έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με PARPi, αντίστοιχα.

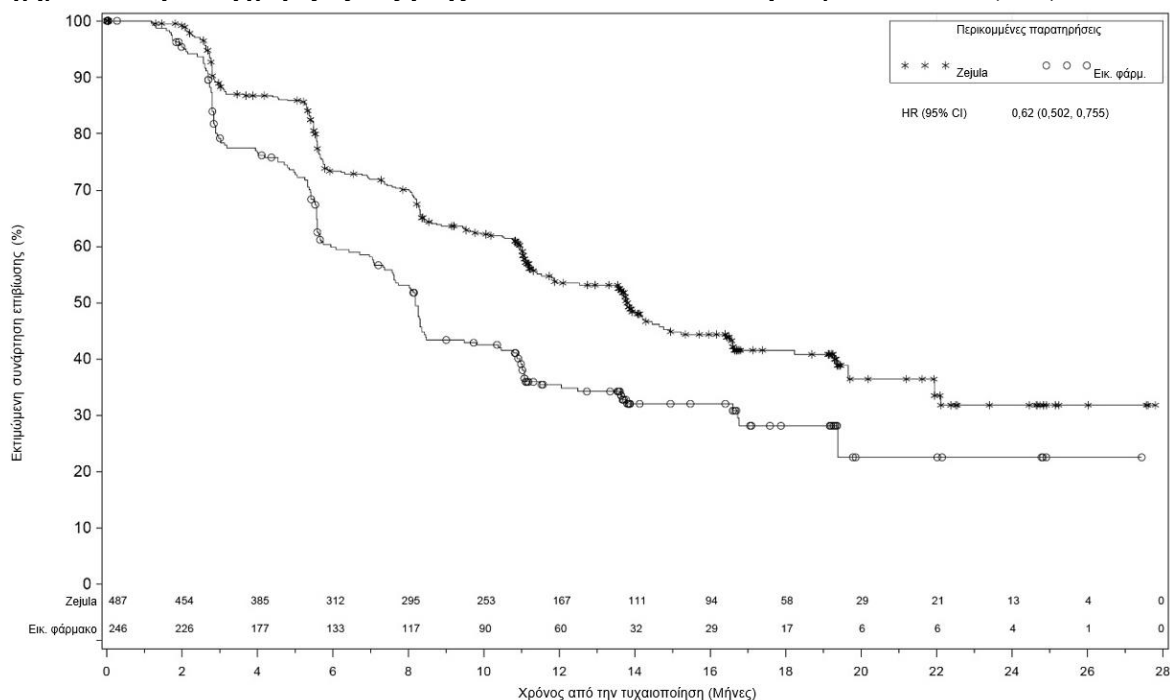
<sup>c</sup> Στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στον συνολικό πληθυσμό, το 48,4% και 37,8% των ασθενών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου έλαβαν επακόλουθη θεραπεία με PARPi, αντίστοιχα.

<sup>d</sup> Η ωριμότητα των δεδομένων για την OS στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και στον συνολικό πληθυσμό ήταν 49,6% και 62,5%, αντίστοιχα.

**Σχήμα 1: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR – PRIMA (ITT)**



**Σχήμα 2: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στο συνολικό πληθυσμό – PRIMA (ITT)**



### Αναλύσεις υποομάδων ως προς την PFS

Στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR, παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου για την PFS 0,40 (95% CI: 0,27, 0,62) στην υποομάδα ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών με μετάλλαξη *BRCA* (n = 223). Στην υποομάδα ασθενών με ανεπάρκεια HR χωρίς μετάλλαξη *BRCA* (n = 150), παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου 0,50 (95% CI 0,31, 0,83).

Η διάμεση PFS στον πληθυσμό με επάρκεια HR (n = 249) ήταν 8,1 μήνες για τις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Zejula σε σύγκριση με 5,4 μήνες για το εικονικό φάρμακο με αναλογία κινδύνου 0,68 (95% CI: 0,49, 0,94).

Σε διερευνητικές αναλύσεις υποομάδων στις ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε δόση Zejula 200 ή 300 mg με βάση το βάρος σώματος ή τον αριθμό αιμοπεταλίων στην έναρξη, παρατηρήθηκε συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα (PFS αξιολογηθείσα από τον ερευνητή) με αναλογία κινδύνου για την PFS 0,54 (95% CI: 0,33, 0,91) στον πληθυσμό με ανεπάρκεια HR και αναλογία κινδύνου 0,68 (95% CI 0,49, 0,94) στο συνολικό πληθυσμό. Στην υποομάδα με επάρκεια HR, η δόση των 200 mg φάνηκε ότι παρέχει χαμηλότερη θεραπευτική επίδραση σε σύγκριση με τη δόση των 300 mg.

#### Αναλύσεις υποομάδων ως προς την OS

Στην υποομάδα των ασθενών με ανεπάρκεια HR και καρκίνο των ωοθηκών με μετάλλαξη BRCA (n = 223), παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου για την OS 0,94 (95% CI: 0,63, 1,41). Στην υποομάδα των ασθενών με ανεπάρκεια HR χωρίς μετάλλαξη BRCA (n = 149), παρατηρήθηκε αναλογία κινδύνου 0,97 (95% CI: 0,62, 1,53).

Η διάμεση OS στον πληθυσμό με επάρκεια HR (n = 249) ήταν 36,6 μήνες για τις ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη Zejula σε σύγκριση με 32,2 μήνες για το εικονικό φάρμακο, με αναλογία κινδύνου 0,93 (95% CI: 0,69, 1,26).

#### Θεραπεία συντήρησης για τον υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών ευαίσθητο στην πλατίνα

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της νιραπαρίμπης ως θεραπεία συντήρησης μελετήθηκε σε τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) διεθνή δοκιμή Φάσης 3 (NOVA) σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα κυρίως υψηλού βαθμού ορώδη επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, της σάλπιγγας ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίες είχαν ευαισθησία στην πλατίνα, που προσδιορίστηκε με πλήρη ανταπόκριση (CR) ή μερική (PR) για περισσότερους από έξι μήνες στην προτελευταία (προηγούμενη από την τελευταία) θεραπεία τους με βάση την πλατίνα. Για να είναι επιλέξιμες για θεραπεία με τη νιραπαρίμπη, οι ασθενείς έπρεπε να είχαν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) μετά τη συμπλήρωση της τελευταίας χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Τα επίπεδα CA-125 έπρεπε να είναι φυσιολογικά (ή  $\alpha > 90$  % μείωση στο CA-125 από την έναρξη της μελέτης) μετά την τελευταία χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, και να είναι σταθερά για τουλάχιστον 7 μέρες. Οι ασθενείς δεν μπορούσαν να είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία PARPi, συμπεριλαμβανομένου και του Zejula. Επιλέξιμες ασθενείς εντάχθηκαν σε μία από δύο κοόρτες με βάση τα αποτελέσματα τεστ γαμετικής μετάλλαξης (germline mutation) *BRCA* (*gBRCA*). Μέσα στην κάθε κοόρτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν κάνοντας χρήση κατανομής 2:1 νιραπαρίμπης και εικονικού φαρμάκου. Οι ασθενείς κατατάχθηκαν στην κοόρτη *gBRCA*mut με βάση δείγματα αίματος για ανάλυση *gBRCA* που είχαν ληφθεί πριν την τυχαιοποίηση. Η εξέταση για μετάλλαξη *BRCA* στον όγκο (*tBRCA*) και HRD έγινε με τη χρήση του τεστ HRD σε ιστούς όγκου που λήφθηκαν κατά τον χρόνο της αρχικής διάγνωσης ή κατά τον χρόνο της υποτροπής.

Η τυχαιοποίηση εντός της κάθε κοόρτης διαστρωματοποιήθηκε κατά τον χρόνο έως την εξέλιξη μετά την προτελευταία θεραπεία πλατίνας πριν την εγγραφή στη μελέτη (6 έως < 12 μήνες και  $\geq 12$  μήνες), τη χρήση ή μη μπερβασιζουμάμπης σε συνδυασμό με το προτελευταίο ή τελευταίο σχήμα πλατίνας και την καλύτερη ανταπόκριση κατά το πιο πρόσφατο σχήμα πλατίνας (πλήρης και μερική ανταπόκριση).

Οι ασθενείς άρχισαν θεραπεία στον Κύκλο 1/Ημέρα 1 (C1/D1) με νιραπαρίμπη 300 mg ή με ανάλογο εικονικό φάρμακο χορηγούμενων μία φορά την ημέρα σε συνεχείς 28ήμερους κύκλους. Πραγματοποιήθηκαν επισκέψεις στην κλινική στον κάθε κύκλο (4 εβδομάδες  $\pm$  3 ημέρες).

Στη μελέτη NOVA, 48% των ασθενών είχαν διακοπή της δόσης στον Κύκλο 1. Περίπου 47% των ασθενών ξανάρχισαν με μειωμένη δόση στον Κύκλο 2.

Η πιο συνήθης δόση που χρησιμοποιήθηκε στις ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με νιραπαρίμπη στη μελέτη NOVA ήταν 200 mg.

Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS), καθορίστηκε ανά κριτήρια RECIST (κριτήρια αξιολόγησης απόκρισης για συμπαγείς όγκους, έκδοση 1.1) ή κλινικά σημεία και συμπτώματα και άνοδο του CA-125. Η επιβίωση χωρίς εξέλιξη μετρήθηκε από τον χρόνο τυχαιοποίησης (που σημειώθηκε έως

8 εβδομάδες μετά τη συμπλήρωση του σχήματος χημειοθεραπείας) έως την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο.

Η ανάλυση πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας για PFS προσδιορίστηκε με τυφλή κεντρική ανεξάρτητη αξιολόγηση και καθορίστηκε προοπτικά και αξιολογήθηκε χωριστά για την κοόρτη gBRCAmut και την κοόρτη μη-gBRCAmut. Οι αναλύσεις συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν δευτερεύουσες μετρήσεις έκβασης.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν το διάστημα χωρίς χημειοθεραπεία (CFI), το χρόνο έως την πρώτη επακόλουθη θεραπεία (TFST), την επιβίωση χωρίς εξέλιξη μετά την πρώτη επακόλουθη θεραπεία (PFS2) και OS.

Δημογραφικά στοιχεία, χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης και ιστορικό προηγούμενης θεραπείας ήταν γενικά καλά ισοσταθμισμένα μεταξύ των σκελών της νιραπαρίμπης και του εικονικού φαρμάκου στην κοόρτη gBRCAmut (n = 203) και την κοόρτη μη-gBRCAmut (n = 350). Η μέση ηλικία κυμαινόταν από 57 έως 63 έτη στις θεραπείες και κοόρτες. Η περιοχή του πρωτοπαθούς όγκου στις περισσότερες ασθενείς (> 80%) εντός της κάθε κοόρτης ήταν η ωοθήκη. Οι περισσότερες ασθενείς (> 84%) είχαν όγκους με ορώδη ιστολογία. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών και στα δύο σκέλη θεραπείας και στις δυο κοόρτες είχαν λάβει 3 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων και 49% και 34% των ασθενών που έλαβαν νιραπαρίμπη στην κοόρτη gBRCAmut και μη-gBRCAmut κοόρτη, αντιστοίχως. Οι περισσότερες ασθενείς ήταν ηλικίας 18 έως 64 ετών (78%), καυκάσιες (86%) και είχαν κατάσταση ικανότητας κατά ECOG 0 (68%).

Στην κοόρτη gBRCAmut, ο μέσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν υψηλότερος στο σκέλος της νιραπαρίμπης σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου (14 και 7 κύκλοι, αντιστοίχως). Περισσότερες ασθενείς στην ομάδα της νιραπαρίμπης συνέχισαν τη θεραπεία για περισσότερους από 12 μήνες σε σύγκριση με τις ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (54,4% και 16,9% αντιστοίχως).

Στη συνολική κοόρτη μη-gBRCAmut, ο μέσος αριθμός κύκλων θεραπείας ήταν υψηλότερος στο σκέλος της νιραπαρίμπης σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (8 και 5 κύκλοι, αντιστοίχως). Περισσότερες ασθενείς στην ομάδα της νιραπαρίμπης συνέχισαν τη θεραπεία για περισσότερους από 12 μήνες σε σύγκριση με τις ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (34,2% και 21,1%, αντιστοίχως).

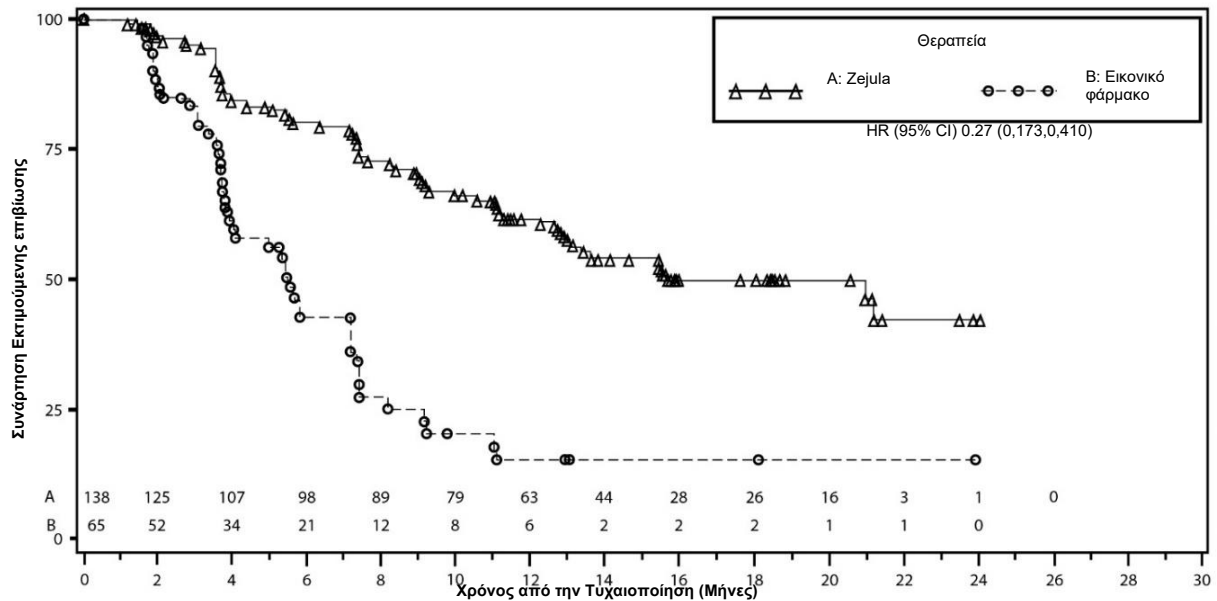
Η μελέτη εκπλήρωσε τον πρωτεύοντα στόχο της στατιστικώς σημαντικής επιβίωσης χωρίς εξέλιξη για τη μονοθεραπεία συντήρησης με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στην κοόρτη gBRCAmut καθώς επίσης και στη συνολική μη-gBRCAmut κοόρτη. Στον Πίνακα 6 και στα Σχήματα 3 και 4 αναφέρονται τα αποτελέσματα για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη (PFS) για τους πληθυσμούς πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας (gBRCAmut κοόρτη και συνολική μη-gBRCAmut κοόρτη).

**Πίνακας 6: Περίληψη αποτελεσμάτων των πρωτευόντων στόχων στη μελέτη NOVA**

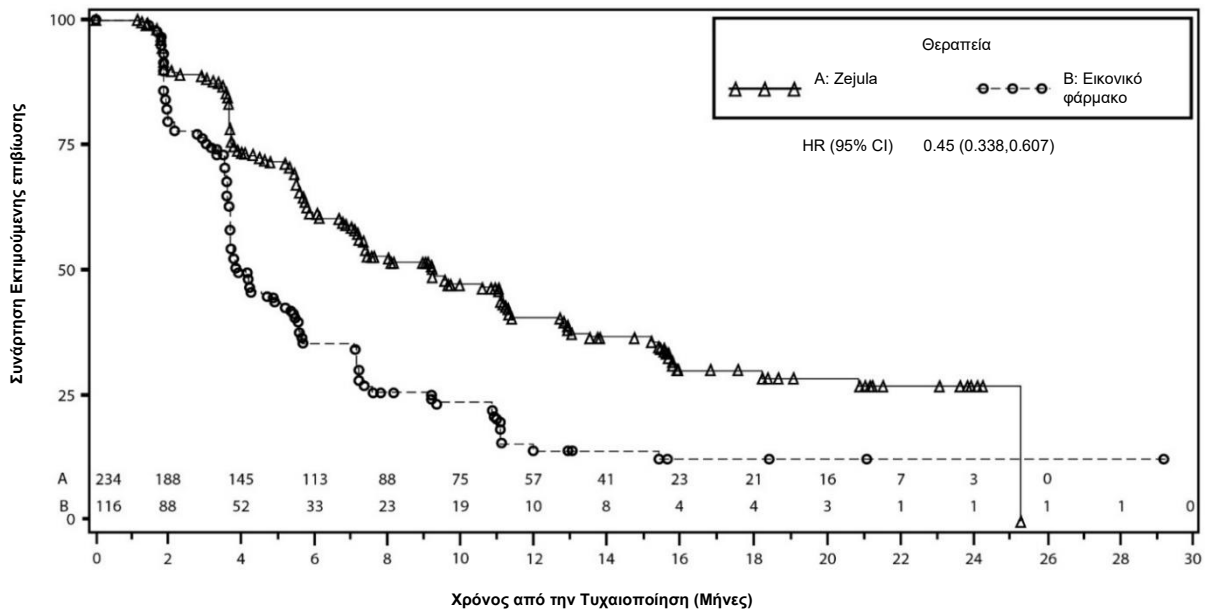
|                                                               | gBRCAmut κοόρτη               |                                 | Μη-gBRCAmut κοόρτη            |                                  |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
|                                                               | Zejula<br>(N = 138)           | Εικονικό<br>φάρμακο<br>(N = 65) | Zejula<br>(N = 234)           | Εικονικό<br>φάρμακο<br>(N = 116) |
| <b>Μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) (95 % CI*)</b>           | <b>21,0</b><br>(12,9, NE)     | <b>5,5</b><br>(3,8, 7,2)        | <b>9,3</b><br>(7,2, 11,2)     | <b>3,9</b><br>(3,7, 5,5)         |
| <b>τιμή p</b>                                                 | <b>&lt; 0,0001</b>            |                                 | <b>&lt; 0,0001</b>            |                                  |
| <b>Αναλογία κινδύνου (Zejula:εικονικό φάρμακο) (95 % CI*)</b> | <b>0,27</b><br>(0,173, 0,410) |                                 | <b>0,45</b><br>(0,338, 0,607) |                                  |

PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη; \*CI = διάστημα εμπιστοσύνης; NE = μη αξιολογήσιμο.

**Σχήμα 3: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη στην κοόρτη gBRCAmut με βάση εκτίμηση της IRC - NOVA (ITT)**



**Σχήμα 4: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη στην κοόρτη μη-gBRCAmut συνολικά με βάση εκτίμηση της IRC - NOVA (ITT)**



#### Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας στην NOVA

Στην τελική ανάλυση, η διάμεση PFS2 στην κοόρτη gBRCAmut ήταν 29,9 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με 22,7 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,70, 95% CI: 0,50, 0,97). Η διάμεση PFS2 στην κοόρτη που δεν ήταν gBRCAmut ήταν 19,5 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με 16,1 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,80; 95% CI: 0,63, 1,02).

Στην τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης, η διάμεση OS στην κοόρτη gBRCAmut (n = 203) ήταν 40,9 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με 38,1 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 0,85, 95% CI: 0,61, 1,20). Τα ώριμα δεδομένα

κοόρτης για την κοόρτη gBRCAmut ήταν 76%. Η διάμεση OS στην κοόρτη χωρίς gBRCAmut (n = 350) ήταν 31,0 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιραπαρίμπη σε σύγκριση με 34,8 μήνες για τις ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (HR = 1,06, 95% CI: 0,81, 1,37). Τα ώριμα δεδομένα κοόρτης για την κοόρτη χωρίς gBRCAmut ήταν 79%.

#### Δεδομένα έκβασης αναφερόμενα από ασθενείς

Από δεδομένα έκβασης αναφερόμενα από ασθενείς από επικυρωμένα εργαλεία επισκόπησης (FOSI και EQ-5D) προκύπτει ότι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη νιραπαρίμπη δεν ανέφεραν καμία διαφορά από το εικονικό φάρμακο σε μετρήσεις σχετιζόμενες με την ποιότητα ζωής (QoL).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Zejula σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο καρκίνωμα των ωοθηκών, εξαιρουμένου του ραβδομυοσαρκώματος και όγκων γεννητικών κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Μετά από τη χορήγηση μίας δόσης 300 mg νιραπαρίμπης υπό συνθήκες νηστείας, η νιραπαρίμπη ήταν μετρήσιμη στο πλάσμα μέσα σε 30 λεπτά και η μέση κορυφαία συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) για τη νιραπαρίμπη επιτεύχθηκε μέσα σε 3 έως 5 ώρες (κυμαινόταν 508-875 ng/ml μεταξύ των μελετών). Μετά από πολλαπλές από του στόματος δόσεις της νιραπαρίμπης από 30 mg έως 400 mg μία φορά ημερησίως, η συσσώρευση της νιραπαρίμπης ήταν περίπου 2πλάσια έως 3πλάσια.

Οι συστηματικές εκθέσεις ( $C_{max}$  και AUC) στη νιραπαρίμπη αυξήθηκαν με τρόπο αναλογικό με τις δόσεις όταν η δόση της νιραπαρίμπης αυξήθηκε από 30 mg έως 400 mg. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της νιραπαρίμπης είναι περίπου 73%, υποδηλώνοντας ελάχιστο φαινόμενο πρώτης διόδου. Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της νιραπαρίμπης, η διακύμανση μεταξύ των ατόμων θα προς τη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμήθηκε σε συντελεστή διακύμανσης (CV) 33,8%.

Μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, η  $C_{max}$  και η  $AUC_{inf}$  των δισκίων νιραπαρίμπης αυξήθηκαν κατά 11% και 28%, αντίστοιχα, σε σύγκριση με καταστάσεις νηστείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Η φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου και του καψακίου έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμη. Μετά τη χορήγηση είτε ενός δισκίου 300 mg είτε τριών καψακίων 100 mg νιραπαρίμπης σε 108 ασθενείς με συμπαγείς όγκους υπό συνθήκες νηστείας, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 90% των γεωμετρικών μέσων αναλογιών για  $C_{max}$ ,  $AUC_{last}$  και  $AUC_{\infty}$  του δισκίου συγκριτικά με τα καψάκια ήταν εντός των ορίων της βιοϊσοδυναμίας (0,80 και 1,25).

#### Κατανομή

Η νιραπαρίμπη ήταν μετρίως δεσμευμένη με τις πρωτεΐνες στο ανθρώπινο πλάσμα (83%), κυρίως με τη λευκωματίνη του ορού. Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της νιραπαρίμπης, ο φαινομενικός όγκος κατανομής ( $V_d/F$ ) ήταν 1.206 L (βάσει ενός ασθενούς 70 kg) σε καρκινοπαθείς (CV 18,4%), ενδεικτικό εκτεταμένης κατανομής της νιραπαρίμπης στους ιστούς.

#### Βιομετασχηματισμός

Η νιραπαρίμπη μεταβολίζεται πρωτίστως από τις καρβοξυλεστεράσες (CE) για να σχηματίσει μείζονα ανενεργό μεταβολίτη, τον M1. Σε μελέτη ισοζυγίου μάζας, οι M1 και M10 (τα μεταγενέστερα σχηματιζόμενα M1 γλυκουρονίδια) ήταν οι μείζονες κυκλοφορούντες μεταβολίτες.

#### Αποβολή

Μετά από μία εφάπαξ από το στόμα δόση 300-mg της νιραπαρίμπης, η μέση τερματική ημιζωή ( $t_{1/2}$ ) της νιραπαρίμπης κυμαινόταν από 44 έως 54 ώρες (περίπου 2 ημέρες) μεταξύ των μελετών. Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η εμφανής ολική κάθαρση (CL/F) της νιραπαρίμπης ήταν 15,9 L/h σε καρκινοπαθείς (CV 24,0%).

Η νιραπαρίμπη αποβάλλεται πρωτίστως μέσω της ηπατοχολικής και νεφρικής οδού. Μετά από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 300-mg [ $^{14}$ C]-νιραπαρίμπης, κατά μέσον όρο 86,2 % (εύρος 71% έως 91 %) της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 21 ημερών. Ραδιενεργός ανάκτηση στα ούρα ανήλθε στο 47,5% (εύρος 33,4% έως 60,2%) και στα κόπρανα 38,8% (εύρος 28,3% έως 47%) της δόσης. Σε ανάμικτα δείγματα που συνελέγησαν κατά τη διάρκεια 6 ημερών, 40% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα κυρίως ως μεταβολίτες και 31,6% της δόσης στα κόπρανα κυρίως ως αναλλοίωτη νιραπαρίμπη.

### Μελέτες in vitro

Η νιραπαρίμπη είναι επαγωγέας του CYP1A2 *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5).

Η νιραπαρίμπη είναι υπόστρωμα των P-gp και BCRP. Ωστόσο, λόγω της υψηλής διαπερατότητας και βιοδιαθεσιμότητας της νιραπαρίμπης, ο κίνδυνος εμφάνισης κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν αυτούς τους μεταφορείς είναι απίθανος.

Η νιραπαρίμπη είναι αναστολέας των P-gp, BCRP, MATE1/2K και του οργανικού μεταφορέα κατιόντων 1 (OCT1) *in vitro* (βλ. παράγραφο 4.5).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας*

Στην ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς, με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης 60- 90 mL/min) και μέτρια (30-60 mL/min) διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας είχε ελάχιστη επίδραση στην κάθαρση της νιραπαρίμπης, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η διαφορά στην έκθεση δεν δικαιολογεί προσαρμογή της δόσης. Στις κλινικές μελέτες δεν εντοπίστηκαν ασθενείς με προϋπάρχουσα βαριά διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας*

Στην ανάλυση δεδομένων φαρμακοκινητικής πληθυσμού από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, προϋπάρχουσα ήπια διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (n = 155) δεν επηρέασαν την κάθαρση της νιραπαρίμπης. Σε μια κλινική μελέτη ασθενών με καρκίνο που χρησιμοποιούν κριτήρια NCI-ODWG για την ταξινόμηση του βαθμού της ηπατικής δυσλειτουργίας, η AUC<sub>inf</sub> της νιραπαρίμπης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (n = 8) ήταν 1,56 (90% CI: 1,06, 2,30) φορές την AUC<sub>inf</sub> της νιραπαρίμπης σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (n=9) μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 300 mg. Συνιστάται προσαρμογή της δόσης της νιραπαρίμπης σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρέασε τη C<sub>max</sub> της νιραπαρίμπης ή την πρωτεϊνική δέσμευση της νιραπαρίμπης. Η φαρμακοκινητική της νιραπαρίμπης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Βάρος, ηλικία και φύλη*

Το αυξανόμενο βάρος βρέθηκε να αυξάνει τον όγκο κατανομής της νιραπαρίμπης σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Δεν εντοπίστηκε επίδραση βάρους στην κάθαρση της νιραπαρίμπης ή στη συνολική έκθεση.

Ηλικία (εύρους 26 έως 91 ετών) δεν ήταν σημαντικός παράγοντας για την κάθαρση της νιραπαρίμπης ή τον όγκο κατανομής σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα μεταξύ των φυλών για να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της νιραπαρίμπης.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της νιραπαρίμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Φαρμακολογία ασφάλειας

*In vitro*, η νιραπαρίμπη ανέστειλε τον μεταφορέα της ντοπαμίνης DAT σε επίπεδα συγκέντρωσης κάτω από τα επίπεδα έκθεσης στον άνθρωπο. Στους ποντικούς, εφάπαξ δόσεις της νιραπαρίμπης αύξησαν τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της ντοπαμίνης και των μεταβολιτών στον φλοιό. Παρατηρήθηκε μειωμένη κινητική δραστηριότητα στη μία από δύο μελέτες μίας εφάπαξ δόσης σε ποντικούς. Η κλινική σχετικότητα αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή. Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση στη συμπεριφορά ή/και τις νευρολογικές παραμέτρους σε μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε επίμνες και σκύλους σε υπολογιζόμενα επίπεδα έκθεσης του ΚΝΣ παρόμοια με τα αναμενόμενα επίπεδα θεραπευτικής έκθεσης ή κάτω από αυτά.

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Μειωμένη σπερματογένεση παρατηρήθηκε σε επίμνες και σκύλους σε επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν κλινικά και ήταν σε μεγάλο μέρος αναστρέψιμα εντός 4 εβδομάδων από τον τερματισμό της χορήγησης των δόσεων.

#### Γονοτοξικότητα

Η νιραπαρίμπη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε τεστ δοκιμασίας βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης (Ames) αλλά ήταν κλαστογόνος σε *in vitro* δοκιμασία εκτροπής χρωμοσωμάτων σε θηλαστικά και σε μία *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε μυελό των οστών επίμνων. Αυτή η κλαστογονικότητα συμβαδίζει με τη γονιδιωματική αστάθεια που είναι το αποτέλεσμα της πρωτεύουσας φαρμακολογίας της νιραπαρίμπης και είναι ενδεικτική δυνατότητας γονοτοξικότητας στον άνθρωπο.

#### Αναπαραγωγική τοξικολογία

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή και ανάπτυξη με τη νιραπαρίμπη.

#### Καρκινογόνος δράση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογόνου δράσης με τη νιραπαρίμπη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Κροσποβιδόνη

Μονοϋδρική λακτόζη

Στεατικό μαγνήσιο

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E 460)

Ποβιδόνη (E 1201)

Οξείδιο πυριτίου κολλοειδές, ένυδρο

#### Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη (E 1203)

Διοξειδίο του τιτανίου (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (E 1521)  
Τάλκης (E 553b)  
Σιδήρου οξειδίων μέλαν (E 172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης, φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύονται τα δισκία από την απορρόφηση νερού σε συνθήκες υψηλής υγρασίας.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες OPA/αργιλίου/PVC/αργιλίου/βινυλίου/ακρυλικού σε κουτιά των 84 και 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή κυψέλες ανθεκτικές στο άνοιγμα από παιδιά  
OPA/αργιλίου/PVC/αργιλίου/βινυλίου/ακρυλικού/χαρτί σε κουτιά των 84 και 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1235/004  
EU/1/17/1235/005  
EU/1/17/1235/006  
EU/1/17/1235/007

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Νοεμβρίου 2017  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Ιουλίου 2022

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Καψάκια Σκληρά και Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία:  
GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ιρλανδία

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο Δισκία:  
Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7, City North Business Campus,  
Stamullen, Co Meath  
Ιρλανδία

H

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Ισπανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΑΨΑΚΙΑ ΣΕ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zejula 100 mg σκληρά καψάκια  
νιραπαρίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίμπη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη και ταρτραζίνη (E 102). Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο  
84 × 1 σκληρά καψάκια  
56 × 1 σκληρά καψάκια  
28 × 1 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1235/001 84 σκληρά καψάκια  
EU/1/17/1235/002 56 σκληρά καψάκια  
EU/1/17/1235/003 28 σκληρά καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

zejula

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ–ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΑΨΑΚΙΑ ΣΕ ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zejula 100 mg καψάκια  
νιραπαρίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΔΙΣΚΙΑ ΣΕ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zejula 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
νιραπαρίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί προς 100 mg νιραπαρίμπη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει επίσης λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ιρλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1235/004 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1235/005 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/17/1235/006 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες ανθεκτικές στο άνοιγμα από παιδιά  
EU/1/17/1235/007 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες ανθεκτικές στο άνοιγμα από παιδιά

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

zejula tablet

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ–ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΔΙΣΚΙΑ ΣΕ ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Zejula 100 mg δισκία  
νιραπαρίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### **Zejula 100 mg σκληρά καψάκια** νιραπαρίμπη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Zejula και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zejula
3. Πώς να πάρετε το Zejula
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zejula
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Zejula και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το Zejula και πώς λειτουργεί**

Το Zejula περιέχει τη δραστική ουσία νιραπαρίμπη. Η νιραπαρίμπη είναι ένα είδος αντικαρκινικού φαρμάκου γνωστού ως αναστολέας PARP. Οι αναστολείς PARP μπλοκάρουν ένα ένζυμο γνωστό ως πολυμεράση της πολυ-αδενοδιφωσφορικής ριβόζης (PARP). Η PARP βοηθάει τα κύτταρα να αποκαταστήσουν το κατεστραμμένο DNA, επομένως, η αναστολή της σημαίνει ότι δεν μπορεί να επιδιορθωθεί το DNA των καρκινικών κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι ο θάνατος των ογκογόνων κυττάρων, πράγμα που βοηθάει στον έλεγχο του καρκίνου.

##### **Ποια είναι η χρήση του Zejula**

Το Zejula χρησιμοποιείται σε ενήλικες γυναίκες για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας (μέρος του αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες που συνδέει τις ωοθήκες με τη μήτρα), ή του περιτοναίου (η μεμβράνη στο εσωτερικό τοίχωμα της κοιλίας).

Το Zejula χρησιμοποιείται για καρκίνο που έχει:

- ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, ή
- επανεμφανιστεί (υποτροπή) μετά από ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με καθιερωμένη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zejula**

##### **Μην πάρετε το Zejula**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη νιραπαρίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν θηλάζετε.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε ή ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν οποιαδήποτε από τα παρακάτω ισχύουν για σας:

### Χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων

Το Zejula χαμηλώνει τον αριθμό αιμοσφαιρίων σας, όπως τον αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία), ή τον αριθμό των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Θα πρέπει να προσέχετε για σημεία και συμπτώματα, όπως πυρετό ή λοίμωξη και ασυνήθιστο μελάνιασμα ή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες). Ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικά εξετάσεις αίματος καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας σας.

### Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία

Σε σπάνιες περιπτώσεις, χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων μπορεί να είναι σημείο σοβαρότερων προβλημάτων με τον μυελό των οστών όπως «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (ΜΔΣ) ή «οξεία μυελογενής λευχαιμία» (ΟΜΛ). Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνει εξέταση του μυελού των οστών σας για να ελέγξει γι' αυτά τα προβλήματα.

### Υψηλή αρτηριακή πίεση

Το Zejula μπορεί να προκαλέσει υψηλή αρτηριακή πίεση, η οποία σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να είναι σοβαρή. Ο γιατρός σας θα μετράει την πίεσή σας σε τακτά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας σας. Μπορεί επίσης να σας δώσει φάρμακο για αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης και να προσαρμόσει τη δόση του Zejula που παίρνετε, εάν αυτό χρειάζεται. Ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλευσει να παρακολουθείτε την αρτηριακή πίεση στο σπίτι και να σας δώσει οδηγίες σχετικά με το πότε να επικοινωνήσετε μαζί του/της σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

### Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Μια σπάνια νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται PRES έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με Zejula. Εάν έχετε πονοκέφαλο, αλλαγές στην όραση, σύγχυση ή επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Zejula δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και το Zejula**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Zejula μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε οποιαδήποτε φάρμακα περιέχουν τη δραστική ουσία μετοφομίνη (που χρησιμοποιείται για τη μείωση του σακχάρου στο αίμα), καθώς ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση της μετοφομίνης.

### **Κύηση**

Το Zejula δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά την εγκυμοσύνη καθώς μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο μωρό σας. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος πρέπει να χρησιμοποιείτε πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης του Zejula και θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη για 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να επιβεβαιώσετε ότι δεν είστε έγκυος με τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε τη θεραπεία σας. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Zejula.

### **Θηλασμός**

Δεν πρέπει να παίρνετε το Zejula εάν θηλάζετε καθώς δεν είναι γνωστό εάν περνάει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, θα πρέπει να σταματήσετε πριν αρχίσετε να παίρνετε το Zejula και δεν θα πρέπει να αρχίσετε το θηλασμό εκ νέου έως 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Ζητήστε τη

συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η λήψη Zejula μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε αδυναμία, έλλειψη συγκέντρωσης, κούραση ή ζάλη και επομένως μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

### **Το Zejula περιέχει λακτόζη**

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το Zejula περιέχει ταρτραζίνη (E 102)**

Μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

## **3. Πώς να πάρετε το Zejula**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

*Για τον καρκίνο των ωοθηκών που έχει ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη*

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 200 mg (δύο καψάκια των 100 mg), τα οποία παίρνονται μαζί μία φορά την ημέρα, μαζί με φαγητό ή χωρίς. Εάν έχετε βάρος σώματος  $\geq 77$  kg και αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 150.000/\mu\text{L}$  πριν από την έναρξη της θεραπείας, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg), τα οποία παίρνονται μαζί μία φορά την ημέρα, μαζί με φαγητό ή χωρίς.

*Για τον καρκίνο των ωοθηκών που έχει επανεμφανιστεί (υποτροπή)*

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 300 mg (τρία καψάκια των 100 mg), τα οποία παίρνονται μαζί μία φορά την ημέρα, μαζί με φαγητό ή χωρίς.

Παίρνετε το Zejula περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Η λήψη του Zejula πριν την κατάκλιση μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση της ναυτίας.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει την αρχική σας δόση εάν έχετε προβλήματα με το σκύωτί σας.

Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με λίγο νερό. Τα καψάκια δεν πρέπει να μασιούνται ή να θρυμματίζονται. Αυτό θα διασφαλίσει ότι το φάρμακο λειτουργεί όσο το δυνατόν καλύτερα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει χαμηλότερη δόση εάν εκδηλώσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως ναυτία, κούραση, ασυνήθιστη αιμορραγία/μελάνιασμα, αναιμία).

Ο γιατρός σας θα σας ελέγχει σε τακτική βάση και κανονικά θα συνεχίσετε να παίρνετε το Zejula για όσο διάστημα έχετε όφελος και δεν υποφέρετε από μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Zejula από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zejula**

Μην πάρετε επιπρόσθετη δόση εάν δεν πήρατε μια δόση ή αν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Zejula. Πάρτε την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε όποιες από τις παρακάτω ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπευτική αγωγή:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μελάνιασμα ή αιμορραγία για περισσότερο από το συνηθισμένο αν κτυπήσετε – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).
- Λαχάνιασμα, αισθάνεστε πολύ κουρασμένη, έχετε χλωμό δέρμα, ή γρήγορο καρδιακό κτύπο – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- Πυρετός ή λοίμωξη – χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετοροπενία) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης για σας. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, αίσθημα αδυναμίας ή σύγχυσης, βήχα, πόνο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση. Μερικές λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο.
- Μείωση στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή). Τα σημεία περιλαμβάνουν φουσκαλωμένο και κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση) και πρήξιμο - μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (αγγειοοίδημα), προκαλώντας δυσκολία στην αναπνοή και κατάρρευση ή απώλεια συνείδησης.
- Χαμηλός αριθμός αιμοκυττάρων λόγω προβλήματος στον μυελό των οστών ή καρκίνου του αίματος που ξεκινά από το «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» του μυελού των οστών (ΜΔΣ) ή «οξεία μυελογενή λευχαιμία» (ΟΜΛ).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Πυρετός με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- Μείωση του αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία)

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- Μια ξαφνική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να είναι ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη οργάνων ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- Μια κατάσταση του εγκεφάλου με συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), πονοκέφαλο, σύγχυση και αλλαγές στην όραση (Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας ή PRES), η οποία είναι ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη οργάνων ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Εάν παρατηρήσετε κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα ναυτίας
- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
- Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Αίσθημα κόπωσης
- Αίσθημα αδυναμίας
- Δυσκοιλιότητα
- Εμετός
- Στομαχόπονος
- Ανικανότητα να κοιμηθείτε

- Πονοκέφαλος
- Μειωμένη όρεξη
- Τρέχει ή είναι βουλωμένη η μύτη σας
- Διάρροια
- Λαχάνιασμα
- Οσφυαλγία
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Δυσπεψία
- Ζάλη
- Βήχας
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Αίσθημα παλμών (αίσθημα σαν η καρδιά σας να χάνει κτύπους ή ότι κτυπά πιο πολύ από ό,τι συνήθως)

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις σαν ηλιακό έγκαυμα μετά από έκθεση στο φως
- Πρήξιμο στα πόδια, τους αστράγαλους, τις κνήμες ή/και τα χέρια
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- Φλεγμονή ή πρήξιμο των αεροφόρων οδών μεταξύ στόματος και μύτης και πνευμόνων, βρογχίτιδα
- Κοιλιακό φούσκωμα
- Αίσθημα ανησυχίας, νευρικότητας ή στενοχώριας
- Αισθήματα λύπης, κατάθλιψη
- Αιμορραγία της μύτης
- Μείωση βάρους
- Πόνοι στους μυς
- Δυσκολίες στη συγκέντρωση, κατανόηση, μνήμη και σκέψη (γνωστική δυσλειτουργία)
- Ερεθισμένα μάτια
- Ταχύς κτύπος της καρδιάς μπορεί να προκαλέσει ζάλη, πόνο στο στήθος ή δύσπνοια
- Ξηροστομία
- Φλεγμονή στο στόμα ή/και το γαστρεντερικό
- Εξάνθημα
- Αυξημένα επίπεδα σε εξετάσεις αίματος
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος
- Ασυνήθιστη γεύση στο στόμα

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Κατάσταση σύγχυσης
- Φλεγμονή των πνευμόνων που μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια και δυσκολία στην αναπνοή (μη μολυσματική πνευμονίτιδα)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Zejula**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Zejula**

- Η δραστική ουσία είναι η νιραπαρίμπη. Το κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί με 100 mg νιραπαρίμπης.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι:  
Περιεχόμενο καψακίου: στεατικό μαγνήσιο, μονοϋδρική λακτόζη  
Κέλυφος καψακίου: διοξείδιο του τιτανίου (E 171), ζελατίνη, μπλε χρωστική brilliant blue FCF (E 133), ερυθροσίνη (E 127), ταρτραζίνη (E 102)  
Μελάνι εκτύπωσης: σελάκ (E 904), προπυλενογλυκόλη (E 1520), υδροξείδιο του καλίου (E 525), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172), υδροξείδιο του νατρίου (E 524), ποβιδόνη (E 1201) και διοξείδιο του τιτανίου (E 171).

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη και ταρτραζίνη - βλ. παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

### **Εμφάνιση του Zejula και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα σκληρά καψάκια Zejula έχουν αδιαφανές λευκό σώμα και πορφυρού χρώματος αδιαφανές καπάκι. Πάνω στο λευκό αδιαφανές σώμα του καψακίου είναι εκτυπωμένο με μαύρο μελάνι «100 mg» και πάνω στο πορφυρού χρώματος καπάκι του καψακίου είναι εκτυπωμένη με λευκό μελάνι η λέξη «Niraparib». Τα καψάκια περιέχουν λευκή έως υπόλευκη σκόνη.

Τα σκληρά καψάκια είναι συσκευασμένα σε συσκευασίες κυψέλης μονής δόσης ως εξής:

- 84 × 1 σκληρά καψάκια
- 56 × 1 σκληρά καψάκια
- 28 × 1 σκληρά καψάκια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ιρλανδία

### **Παρασκευαστής**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να

απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή**

### **Zejula 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία νιραπαρίμπη**

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών**

1. Τι είναι το Zejula και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zejula
3. Πώς να πάρετε το Zejula
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Zejula
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Zejula και ποια είναι η χρήση του**

##### **Τι είναι το Zejula και πώς λειτουργεί**

Το Zejula περιέχει τη δραστική ουσία νιραπαρίμπη. Η νιραπαρίμπη είναι ένα είδος αντικαρκινικού φαρμάκου γνωστού ως αναστολέας PARP. Οι αναστολείς PARP μπλοκάρουν ένα ένζυμο γνωστό ως πολυμεράση της πολυ-αδενοδιφωσφορικής ριβόζης (PARP). Η PARP βοηθάει τα κύτταρα να αποκαταστήσουν το κατεστραμμένο DNA, επομένως, η αναστολή της σημαίνει ότι δεν μπορεί να επιδιορθωθεί το DNA των καρκινικών κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι ο θάνατος των ογκογόνων κυττάρων, πράγμα που βοηθάει στον έλεγχο του καρκίνου.

##### **Ποια είναι η χρήση του Zejula**

Το Zejula χρησιμοποιείται σε ενήλικες γυναίκες για τη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών, της σάλπιγγας (μέρος του αναπαραγωγικού συστήματος στις γυναίκες που συνδέει τις ωοθήκες με τη μήτρα), ή του περιτοναίου (η μεμβράνη στο εσωτερικό τοίχωμα της κοιλίας).

Το Zejula χρησιμοποιείται για καρκίνο που έχει:

- ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, ή
- επανεμφανιστεί (υποτροπή) μετά από ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με καθιερωμένη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Zejula**

##### **Μην πάρετε το Zejula**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη νιραπαρίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν θηλάζετε.

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε ή ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν οποιαδήποτε από τα παρακάτω ισχύουν για σας:

### Χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων

Το Zejula χαμηλώνει τον αριθμό αιμοσφαιρίων σας, όπως τον αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία), ή τον αριθμό των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Θα πρέπει να προσέχετε για σημεία και συμπτώματα, όπως πυρετό ή λοίμωξη και ασυνήθιστο μελάνιασμα ή αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες). Ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικά εξετάσεις αίματος καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας σας.

### Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο/οξεία μυελογενής λευχαιμία

Σε σπάνιες περιπτώσεις, χαμηλός αριθμός αιμοσφαιρίων μπορεί να είναι σημείο σοβαρότερων προβλημάτων με τον μυελό των οστών όπως «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» (ΜΔΣ) ή «οξεία μυελογενής λευχαιμία» (ΟΜΛ). Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνει εξέταση του μυελού των οστών σας για να ελέγξει γι' αυτά τα προβλήματα.

### Υψηλή αρτηριακή πίεση

Το Zejula μπορεί να προκαλέσει υψηλή αρτηριακή πίεση, η οποία σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να είναι σοβαρή. Ο γιατρός σας θα μετράει την πίεσή σας σε τακτά διαστήματα καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας σας. Μπορεί επίσης να σας δώσει φάρμακο για αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης και να προσαρμόσει τη δόση του Zejula που παίρνετε, εάν αυτό χρειάζεται. Ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλευσει να παρακολουθείτε την αρτηριακή πίεση στο σπίτι και να σας δώσει οδηγίες σχετικά με το πότε να επικοινωνήσετε μαζί του/της σε περίπτωση αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

### Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES)

Μια σπάνια νευρολογική ανεπιθύμητη ενέργεια που ονομάζεται PRES έχει συσχετιστεί με τη θεραπεία με Zejula. Εάν έχετε πονοκέφαλο, αλλαγές στην όραση, σύγχυση ή επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς υψηλή αρτηριακή πίεση, επικοινωνήστε με το γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Zejula δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και το Zejula**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Το Zejula μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης άλλων φαρμάκων. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρετε οποιαδήποτε φάρμακα περιέχουν τη δραστική ουσία μετοφομίνη (που χρησιμοποιείται για τη μείωση του σακχάρου στο αίμα), καθώς ο γιατρός σας ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση της μετοφομίνης.

### **Κύηση**

Το Zejula δεν πρέπει να λαμβάνεται κατά την εγκυμοσύνη καθώς μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο μωρό σας. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος πρέπει να χρησιμοποιείτε πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της λήψης του Zejula και θα πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε πολύ αποτελεσματική αντισύλληψη για 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να επιβεβαιώσετε ότι δεν είστε έγκυος με τεστ εγκυμοσύνης πριν αρχίσετε τη θεραπεία σας. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Zejula.

### **Θηλασμός**

Δεν πρέπει να παίρνετε το Zejula εάν θηλάζετε καθώς δεν είναι γνωστό εάν περνάει στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε, θα πρέπει να σταματήσετε πριν αρχίσετε να παίρνετε το Zejula και δεν θα πρέπει να αρχίσετε το θηλασμό εκ νέου έως 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης. Ζητήστε τη

συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η λήψη Zejula μπορεί να σας κάνει να αισθάνεστε αδυναμία, έλλειψη συγκέντρωσης, κούραση ή ζάλη και επομένως μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Απαιτείται προσοχή κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων.

### **Το Zejula περιέχει λακτόζη**

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **3. Πώς να πάρετε το Zejula**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

*Για τον καρκίνο των ωοθηκών που έχει ανταποκριθεί στην πρώτη θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη*

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 200 mg (δύο δισκία των 100 mg), τα οποία παίρνονται μαζί μία φορά την ημέρα, χωρίς φαγητό (τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα) ή με ελαφρύ γεύμα. Εάν έχετε βάρος σώματος  $\geq 77$  kg και αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 150.000/\mu\text{L}$  πριν από την έναρξη της θεραπείας, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 300 mg (τρία δισκία των 100 mg), τα οποία παίρνονται μαζί μία φορά την ημέρα, χωρίς φαγητό (τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα) ή με ελαφρύ γεύμα.

*Για τον καρκίνο των ωοθηκών που έχει επανεμφανιστεί (υποτροπή)*

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 300 mg (τρία δισκία των 100 mg), τα οποία παίρνονται μαζί μία φορά την ημέρα, χωρίς φαγητό (τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το γεύμα) ή με ελαφρύ γεύμα.

Παίρνετε το Zejula περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Η λήψη του Zejula πριν την κατάκλιση μπορεί να βοηθήσει στη διαχείριση της ναυτίας.

Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει την αρχική σας δόση εάν έχετε προβλήματα με το σκύωτί σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει χαμηλότερη δόση εάν εκδηλώσετε ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως ναυτία, κούραση, ασυνήθιστη αιμορραγία/μελάνιασμα, αναιμία).

Ο γιατρός σας θα σας ελέγχει σε τακτική βάση και κανονικά θα συνεχίσετε να παίρνετε το Zejula για όσο διάστημα έχετε όφελος και δεν υποφέρετε από μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση του Zejula από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Zejula**

Μην πάρετε επιπρόσθετη δόση εάν δεν πήρατε μια δόση ή αν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του Zejula. Πάρτε την επόμενη δόση την προγραμματισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρατηρήσετε όποιες από τις παρακάτω ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες – μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπευτική αγωγή:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Μελάνιασμα ή αιμορραγία για περισσότερο από το συνηθισμένο αν κτυπήσετε – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).
- Λαχάνιασμα, αισθάνεστε πολύ κουρασμένη, έχετε χλωμό δέρμα, ή γρήγορο καρδιακό κτύπο – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- Πυρετός ή λοίμωξη – χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης για σας. Τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, ρίγη, αίσθημα αδυναμίας ή σύγχυσης, βήχα, πόνο ή αίσθημα καύσου κατά την ούρηση. Μερικές λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οδηγήσουν στον θάνατο.
- Μείωση στον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία)

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αλλεργική αντίδραση (συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή). Τα σημεία περιλαμβάνουν φουσκωμένο και κνησμώδες εξάνθημα (κνίδωση) και πρήξιμο - μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (αγγειοοίδημα), προκαλώντας δυσκολία στην αναπνοή και κατάρρευση ή απώλεια συνείδησης.
- Χαμηλός αριθμός αιμοκυττάρων λόγω προβλήματος στον μυελό των οστών ή καρκίνου του αίματος που ξεκινά από το «μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο» του μυελού των οστών (ΜΔΣ) ή «οξεία μυελογενή λευχαιμία» (ΟΜΛ).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Πυρετός με χαμηλό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- Μείωση του αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων, λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων (πανκυτταροπενία)

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 1000 άτομα)

- Μια ξαφνική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να είναι ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη οργάνων ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
- Μια κατάσταση του εγκεφάλου με συμπτώματα όπως επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), πονοκέφαλο, σύγχυση και αλλαγές στην όραση (Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας ή PRES), η οποία είναι ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη οργάνων ή μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Εάν παρατηρήσετε κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα ναυτίας
- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων
- Μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Αίσθημα κόπωσης
- Αίσθημα αδυναμίας
- Δυσκοιλιότητα
- Εμετός
- Στομαχόπονος
- Ανικανότητα να κοιμηθείτε
- Πονοκέφαλος
- Μειωμένη όρεξη
- Τρέχει ή είναι βουλωμένη η μύτη σας
- Διάρροια

- Λαχάνιασμα
- Οσφυαλγία
- Πόνος στις αρθρώσεις
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Δυσπεψία
- Ζάλη
- Βήχας
- Λοίμωξη του ουροποιητικού
- Αίσθημα παλμών (αίσθημα σαν η καρδιά σας να χάνει κτύπους ή ότι κτυπά πιο πολύ από ό,τι συνήθως)

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αντιδράσεις σαν ηλιακό έγκαυμα μετά από έκθεση στο φως
- Πρήξιμο στα πόδια, τους αστράγαλους, τις κνήμες ή/και τα χέρια
- Χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- Φλεγμονή ή πρήξιμο των αεροφόρων οδών μεταξύ στόματος και μύτης και πνευμόνων, βρογχίτιδα
- Κοιλιακό φούσκωμα
- Αίσθημα ανησυχίας, νευρικότητας ή στενοχώριας
- Αισθήματα λύπης, κατάθλιψη
- Αιμορραγία της μύτης
- Μείωση βάρους
- Πόνοι στους μυς
- Δυσκολίες στη συγκέντρωση, κατανόηση, μνήμη και σκέψη (γνωστική δυσλειτουργία)
- Ερεθισμένα μάτια
- Ταχύς κτύπος της καρδιάς μπορεί να προκαλέσει ζάλη, πόνο στο στήθος ή δύσπνοια
- Ξηροστομία
- Φλεγμονή στο στόμα ή/και το γαστρεντερικό
- Εξάνθημα
- Αυξημένα επίπεδα σε εξετάσεις αίματος
- Μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος
- Ασυνήθιστη γεύση στο στόμα

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Κατάσταση σύγχυσης
- Φλεγμονή των πνευμόνων που μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια και δυσκολία στην αναπνοή (μη μολυσματική πνευμονίτιδα)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Zejula**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης ως προς τη θερμοκρασία.

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύονται τα δισκία από την απορρόφηση νερού σε συνθήκες υψηλής υγρασίας.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Zejula**

- Η δραστική ουσία είναι η νιραπαρίμπη. Το κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μονοϋδρική τοσυλική νιραπαρίμπη που ισοδυναμεί με 100 mg νιραπαρίμπης.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι:

Πυρήνας δισκίου: κροσποβιδόνη, μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E 460), ποβιδόνη (E 1201), οξείδιο πυριτίου κολλοειδές ένυδρο. Επικάλυψη δισκίου: πολυβινυλαλκοόλη (E 1203), διοξείδιο του τιτανίου (E 171), πολυαιθυλενογλυκόλη (E 1521), τάλκης (E 553b), σιδήρου οξείδιον μέλαν (E 172).

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη - βλ. παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

### **Εμφάνιση του Zejula και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα Zejula επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 100 mg είναι γκρι, ωοειδούς σχήματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με χαραγμένο το “100” στη μία πλευρά και το “Zejula” στην άλλη.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι συσκευασμένα σε συσκευασίες κυψέλης ή συσκευασίες κυψέλης ανθεκτικές στο άνοιγμα από παιδιά ως εξής:

- 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
- 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ιρλανδία

### **Παρασκευαστής**

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd.  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Ιρλανδία

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7, City North Business Campus,  
Stamullen, Co Meath  
Ιρλανδία

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

**България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 52 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: +385 800787089

**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 40 800672524

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.